

---

# ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR

---

## INFLUENCE DE L'INTOXICATION BOTULINIQUE SUR LE SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

PAR LE D<sup>r</sup> V. P. OSSIPOFF

---

(Travail du laboratoire de M. Metchnikoff.)

---

Le botulisme, état morbide provoqué par l'ingestion de conserves de viande ou de poisson, dans lesquelles s'est formée une certaine toxine, est connu depuis longtemps. Quant à son agent pathogène, un microbe anaérobie, qui dans certaines conditions élabore une substance toxique, il fut découvert seulement vers 1895 par M. le professeur *E. van Ermengem*.

Cet observateur a pu isoler ce microbe dans des cultures faites avec des conserves de jambon pendant l'épidémie de botulisme qui a eu lieu à Ellezelles (village de Belgique, Hainaut). Van Ermengem baptisa ce microbe du nom de *bacillus botulinus*, l'étudia et le décrivit en détail.

Il donna une description exacte de la marche clinique de cette maladie, qu'il avait observée chez les membres d'une société philharmonique (trois membres moururent, deux furent gravement malades). Afin d'étudier la nature et les propriétés de cette toxine, Ermengem avait fait de nombreuses expériences sur des animaux (souris, rats, poules, pigeons, cobayes, chiens, chats et singes).

Ces expériences ont démontré avec évidence que les phénomènes morbides sont provoqués par une substance toxique élaborée par le bacille récemment découvert. Ermengem publia toute une série d'articles sur les résultats de ses recherches (1).

Dans ses expériences, il se servait du jambon qui avait produit l'épidémie, de l'extrait aqueux de ce jambon, de la macération, et enfin des cultures du bacille qu'il avait découvert. D'après ses études cliniques et expérimentales, Ermengem fait ressortir que la toxine botulinique produit son effet nocif sur l'organisme animal en se localisant principalement sur le système nerveux central : en effet, la plupart des symptômes propres au botulisme sont précisément d'origine centrale. Ce sont, par exemple, les phénomènes ophtalmoplégiques, paralysie de la paupière supérieure (ptosis), mydriase, trouble de l'accommodation visuelle, et ensuite dysphagie, aphonie, trouble de la miction, paralysie et parésie des muscles striés, troubles cardiaques, etc.

Les symptômes de l'intoxication chez les animaux présentent beaucoup d'analogie avec ceux qu'on observe chez l'homme. Les animaux sur lesquels les expériences réussissent le mieux sont : le pigeon, le cobaye, le chat et le singe, et c'est surtout le chat qui présente le tableau le plus complet de l'intoxication botulinique. Voici ce que Ermengem dit là-dessus : « Les phénomènes d'intoxication chez le chat sont tels, qu'on peut les considérer comme pathognomoniques du botulisme; ce sont : dilatation prolongée de la pupille, troubles de sécrétion des glandes du larynx et des bronches, différentes parésies partielles dont les conséquences sont : prolapsus de la langue, aphonie, aphagie, rétention de l'urine, de la bile, toux croupale, etc. (2). »

Les phénomènes d'origine centrale ont une telle prédominance dans le botulisme, qu'Ermengem admet la possibilité de confondre ce dernier, en cas d'absence de renseignements sur les antécédents du malade, soit avec la paralysie asthénique bulbaire de Strümpel, soit avec les syndromes d'Erb, soit encore avec la polyencéphalomyélite subaiguë, ainsi qu'avec certaines formes d'ophtalmoplégie (3).

L'examen microscopique, fait par M. G. Marinesco, du système nerveux central des animaux sur lesquels Ermengem avait fait ses expériences, a donné l'explication des phénomènes cliniques du botulisme. Marinesco a trouvé de graves modifications dans la moelle et le bulbe; les cornes antérieures étaient plus modifiées que les cornes postérieures; presque pas de modifications dans le cerveau, de même que dans la plupart des noyaux des nerfs crâniens. Marinesco divise en trois phases les



modifications des cellules de la moelle qu'il a observées dans le botulisme : 1<sup>o</sup> raréfaction et disparition des éléments chromatophiles : les parties périphériques de la cellule sont plus modifiées que ses parties centrales ; 2<sup>o</sup> phase de désintégration granuleuse ou de chromatolyse : les corpuscules de Nissl se réunissent en agglomérations de différent volume et ensuite se réduisent en fine poussière ; les cellules perdent leur aspect stratifié et augmentent légèrement de volume, les prolongements protoplasmiques se tuméfient ; 3<sup>o</sup> formation de lacunes à l'intérieur des cellules, à la suite de la destruction de la substance achromatique ; à cette période les contours des cellules sont sinueux, irréguliers, les bords des cellules nerveuses sont envahis par des cellules névrogliques hypertrophiées et hyperplasiées. Marinesco constate encore la coagulation du protoplasma des cellules nerveuses. Dans la plupart des cellules, le noyau et le nucléole restent intacts. Les modifications des cellules du bulbe s'arrêtent aux deux premières phases. Ces modifications portent sur des cellules du noyau du 12<sup>e</sup> nerf, *nucleus ambiguus*, sur les noyaux postérieurs du 10<sup>e</sup> nerf, sur les cellules des olives, sur le cervelet, *nucleus medianus*, sur les petites cellules des noyaux du 3<sup>e</sup> nerf. A mesure du développement du processus pathologique, le nombre des cellules névrogliques augmente par la voie directe. Ces cellules se disposent en chapelets ou bien par groupes, elles accomplissent le rôle des neuronophages, elles dévorent avec voracité les cellules nerveuses modifiées.

Marinesco insiste beaucoup sur cette fonction phagocytaire des cellules névrogliques ; selon lui, le rôle des leucocytes est insignifiant dans ces cas. On rencontrait quelquefois des foyers d'hémorragie à la base des cornes postérieures. Il a eu aussi l'occasion d'observer pour la première fois l'hémorragie intracellulaire (4).

Après Marinesco, ce sont W. Kempner et B. Pollack (5) qui ont étudié l'influence de la toxine botulinique sur le système nerveux central. Ils ont fait leurs expériences sur des chats, des lapins et des cobayes, auxquels ils faisaient des injections hypodermiques de la toxine qu'ils avaient préparée d'après la méthode de Brieger et Boer (6).

Les résultats des recherches de Kempner et de Pollack ne sont pas tout à fait les mêmes que ceux de Marinesco. (Marinesco



avait examiné les cerveaux des chats et des singes.) Ainsi ils ont observé une phase antérieure à la première phase de Marinesco (raréfaction des corpuscules de Nissl), et pendant laquelle les corpuscules de Nissl se tuméfient et prennent l'aspect de boulettes; ensuite, ces corpuscules ainsi transformés perdent leur disposition concentrique dans le protoplasma des cellules. En outre, Kempner et Pollack n'ont pas pu observer l'augmentation du nombre de cellules névrogliques, constatée par Marinesco. C'est pourquoi il leur a été impossible de se prononcer sur la fonction phagocytaire de ces cellules. Pour le reste, ils sont à peu près d'accord avec Marinesco. Ils confirment que le processus pathologique commence par la périphérie de la cellule: cependant ils font remarquer que c'est par un pôle seulement que la modification débute, et non sur toute la périphérie à la fois. Ils ont observé la tuméfaction et la coloration du noyau et du nucléole, la coloration de ce dernier a été surtout intense. Pendant la dernière phase, la cellule est complètement détruite; cependant il est possible encore de distinguer son nucléole, souvent atrophié et situé sur la périphérie. Les cellules nerveuses se colorent en bleu très vif.

Il est intéressant de constater que les auteurs ont remarqué la différence dans l'évolution du processus pathologique selon l'animal. Ils attirent l'attention sur ce fait, que les cellules non plus que les groupes de cellules ne s'allèrent pas tous avec la même intensité. Cela s'observe aussi, mais avec moindre netteté, sur le système cérébro-spinal des chats, qui avaient subi une intoxication chronique par de petites doses de toxine; Kempner et Pollack ont été amenés par leurs expériences à la conclusion que la toxine botulinique entre dans la série des toxines nerveuses (7). C'est ce qui a été confirmé par des expériences avec de l'antitoxine botulinique, préparée avec de la moelle des cobayes sains par Kempner et Schepilewsky (8).

C'est M. le professeur Metchnikoff qui m'a proposé d'entreprendre ces recherches sur l'effet de l'intoxication botulinique sur le système nerveux central, et c'est à son laboratoire de l'Institut Pasteur que j'ai fait mes expériences.

Dans le cours de ces recherches, je me suis servi des cobayes, des chats et des singes. Mon choix s'est porté de préférence sur ces animaux, pour deux raisons: 1<sup>o</sup> parce que, dans le botu-

lisme, ces animaux présentent les mêmes symptômes qu'on observe chez l'homme; et 2<sup>o</sup> parce que c'est aussi sur ces animaux que les observateurs précédents ont fait leurs expériences. Par conséquent, le contrôle des résultats devenait plus efficace.

C'est à l'amabilité de M. le Dr Morax que je dois la toxine avec laquelle je faisais mes expériences. C'était une toxine liquide, dont 1 millimètre cube tuait un petit cobaye (de 300 grammes) dans 3 jours. La solution était en raison de 1 millimètre cube pour 1 c. c. d'eau distillée. A cet effet, 0,10 c. c. étaient dissous dans 100 c. c. d'eau. Voici le résumé du journal de mes expériences.

COBAYE N<sup>o</sup> 1. — Poids, 500 grammes.

*Le 9 avril 1900.* — Injection hypodermique de 0,001 c. c. de toxine, c'est-à-dire 0,002 c. c. *par kilog.*

*Le 10 avril.* — Le cobaye est plus tranquille que d'habitude, triste; poids, 470 grammes. Sécrétion purulente dans les angles des yeux.

*Le 11 avril.* — Poids, 450 grammes. Conjonctivite.

*Le 12 avril.* — Poids, 480 grammes. Mollesse générale.

*Le 13 avril.* — Poids, 460 grammes. Mollesse. Déjections plus fines et plus sèches que d'habitude.

*Le 14 avril.* — Poids, 365 grammes. Faiblesse générale. Les fentes palpébrales rétrécies; mydriase; ne mange pas; absence de matières fécales; parésie des membres postérieurs. Reste immobile, la tête penchée.

*Le 15 avril.* — Poids, 330 grammes. Dyspnée avec tirage intercostal; la fente palpébrale presque imperceptible. Mort à midi. A vécu 6 jours depuis l'injection de toxine.

COBAYE N<sup>o</sup> 2. — Poids, 800 grammes.

*Le 9 avril 1900.* — Injection de 0,001 c. c. de toxine, c'est-à-dire 0,00125 c. c. *par kilog.*

*Le 10 avril.* — Le cobaye est plus tranquille que d'habitude, triste. Légère suppuration dans les angles des yeux. Poids, 755 grammes.

*Le 11 avril.* — Poids, 715 grammes. Conjonctivite. La tête est tournée à droite, à la suite de l'inégalité de la force tonique des muscles des deux côtés du cou. Mollesse générale.

*Le 12 avril.* — Poids, 715 grammes. La fente palpébrale droite est rétrécie.

*Le 13 avril.* — Poids, 695 grammes. Les excréments désagrégés et secs.

*Le 14 avril.* — Poids, 715 grammes. Faiblesse des membres postérieurs, principalement à droite.

*Le 15 avril.* — Poids, 665 grammes. Les deux fentes palpébrales rétrécies. Mollesse générale. Respiration, 64 par minute.



*Le 16 avril.* — Poids, 655 grammes.

*Le 17 avril.* — Poids, 585 grammes. Respiration, 60 par minute. Parésie des membres antérieurs et postérieurs droits. Constipation. Mydriase.

*Le 18 avril.* — Poids, 615 grammes. Parésie du membre antérieur droit plus accentuée. Respiration, 60 par minute.

*Le 19 avril.* — Poids, 600 grammes.

*Le 21 avril.* — Poids, 550 grammes. Hémi-parésie droite; le cobaye couché sur le côté droit ne peut pas se relever. Respiration irrégulière, 58 par minute, tirage des espaces intercostaux. La tête est tournée à droite et en bas. Les fentes palpébrales complètement fermées.

*Le 23 avril.* — Mort à 10 heures du matin. Poids, 520 grammes. Depuis l'injection de toxine, le cobaye a vécu 14 jours.

COBAYE N° 3. — Poids, 600 grammes.

*Le 10 avril.* — Injection hypodermique de 0,001 c. c. de toxine, c'est-à-dire 0,0017 c. c. *par kilogramme*.

*Le 11 avril.* — Poids, 590 grammes. Reste tranquille. Mydriase.

*Le 12 avril.* — Poids, 610 grammes. Mollesse générale.

*Le 13 avril.* — Poids, 575 grammes.

*Le 14 avril.* — Poids, 575 grammes.

*Le 15 avril.* — Poids, 520 grammes. Légère faiblesse des membres postérieurs.

*Le 16 avril.* — Poids, 525 grammes.

*Le 17 avril.* — Poids, 520 grammes. Respiration, 44 par minute. Mouvements respiratoires profonds. Faiblesse des membres postérieurs, surtout à droite.

*Le 18 avril.* — Poids, 535 grammes. Respiration, 52.

*Le 19 avril.* — Poids, 545 grammes. Suppuration dans les angles des yeux.

*Le 21 avril.* — Poids, 555 grammes. Mollesse générale, mais pas de faiblesse dans les membres postérieurs. Respiration, 72.

Le cobaye se rétablit promptement, de sorte que le 3 mai on ne constate aucun trouble. Poids, 705 grammes.

*Le 3 mai.* — Injection hypodermique de 0,0025 c. c. de toxine. Mort le 5<sup>e</sup> jour après l'injection.

COBAYE N° 4. — Poids, 400 grammes.

*Le 10 avril.* — Injection hypodermique de 0,001 c. c. de toxine, c'est-à-dire 0,0025 c. c. *par kilogramme*.

*Le 11 avril.* — Aucun symptôme caractéristique de l'intoxication botulinique.

*Le 12 avril.* — Poids, 395 grammes. Mollesse, inappétence. Mydriase.

*Le 13 avril.* — Poids, 360 grammes. Respiration accélérée, jusqu'à 150 par minute. Absence de selles.

*Le 14 avril.* — Poids, 360 grammes. Respiration irrégulière, reste assis la tête penchée en bas. Les fentes palpébrales fortement rétrécies.

*Le 15 avril.* — Mort à 10 heures du matin. Poids, 315 grammes. A vécu 5 jours après l'injection.

COBAYE N° 5. — Poids, 585 grammes.

*Le 12 avril.* — Injection hypodermique de 0,0018 c. c. de toxine, c'est-à-dire 0,003 c. c. par kilog.

*Le 13 avril.* — Poids, 575 grammes. Légère suppuration dans les angles des yeux.

*Le 14 avril.* — Poids, 605 grammes. Mollesse. Pupilles dilatées. Respiration, 136.

*Le 15 avril.* — Poids, 580 grammes. Respiration, 144. Les fentes palpébrales rétrécies. Parésie des membres postérieurs. Absence de selles.

*Le 16 avril.* — Poids, 550 grammes. A 10 heures du matin, on trouve l'animal dans des convulsions cloniques. Fort rétrécissement des fentes palpébrales. Respiration fréquente, irrégulière, avec râles. Hémiparésie droite. Mort à 11 h. 40 m. A vécu 4 jours après l'injection.

COBAYE N° 6. — Poids, 575 grammes.

*Le 12 avril.* — Injection hypodermique de 0,002 c. c. de toxine, c'est-à-dire 0,0035 par kilog.

*Le 13 avril.* — Poids, 565 grammes. Pus dans les angles des yeux.

*Le 14 avril.* — Poids, 595 grammes. Respiration, 140. Selles sèches et finement désagrégées.

*Le 15 avril.* — Poids, 565 grammes. Respiration, 150. Pupilles dilatées. Selles sèches et finement désagrégées.

*Le 16 avril.* — Poids, 535 grammes. Respiration, 140. Suppuration dans les angles des yeux. Pupilles dilatées, fentes palpébrales rétrécies. Faiblesse des membres postérieurs. Absence de selles.

*Le 17 avril.* — Poids, 495 grammes. Respiration, 140, irrégulière avec un fort tirage intercostal. Fentes palpébrales fortement rétrécies. La tête est penchée en bas. Traîne avec difficulté les membres postérieurs, surtout le membre droit. Couché sur le dos, le cobaye ne peut pas se redresser, il peut seulement se coucher sur le côté gauche.

*Le 18 avril.* — Poids 440 grammes.

*Le 19 avril.* — Est trouvé mort le matin. Poids, 410 grammes. A vécu 7 jours après l'injection.

COBAYE N° 7. — Poids, 675 grammes.

*Le 12 avril.* — Injection hypodermique de 0,0028 c. c. de toxine, c'est-à-dire 0,004 c. c. par kilog.

*Le 13 avril.* — Poids, 665 grammes

*Le 14 avril.* — Poids, 665 grammes. Pupilles dilatées. Légère lenteur dans les mouvements. Respiration, 58.

*Le 15 avril.* — Poids, 585 grammes. Respiration, 52. Suppuration dans les angles des yeux. Selles sèches et finement granuleuses.



*Le 16 avril.* — Poids, 550 grammes. Respiration, 40. Faiblesse générale. Absence de selles.

*Le 17 avril.* — Poids, 515 grammes. Respiration, 46. Faiblesse des membres postérieurs, surtout du membre droit.

*Le 18 avril.* — Poids, 495 grammes. Respiration, 50, irrégulière avec un fort tirage intercostal. Pupilles dilatées; rétrécissement des pentes palpébrales. Tête penchée en bas.

*Le 19 avril.* — Poids, 480 grammes. Respiration irrégulière, 30 par minute. Paralysie des deux membres postérieurs. Forte faiblesse générale.

Le cobaye est tué par la section des gros vaisseaux. Il était déjà tellement faible que probablement il n'aurait pas survécu jusqu'au soir. Il a vécu 7 jours après l'injection de la toxine.

On faisait l'autopsie de tous ces cobayes immédiatement après leur mort. L'axe cérébro-spinal était toujours soigneusement retiré et traité selon les besoins de l'examen microscopique. Je faisais cet examen seulement sur ceux des animaux qui mouraient sous mes yeux, afin que les cellules n'aient pas le temps de subir des modifications cadavériques. C'est pourquoi le système nerveux central des cobayes n<sup>os</sup> 3 et 6 n'a pas été examiné.

A l'autopsie on rencontrait toujours une forte hyperémie des vaisseaux de la base du cerveau et de ceux des enveloppes de la moelle, surtout à la région lombaire et à la partie supérieure de la région dorsale; il y avait aussi de petits foyers d'hémorragie autour des vaisseaux hyperémiés; parfois les hémorragies pénétraient dans la substance même, et y produisaient des destructions en foyers miliaries.

Dans la description de la marche clinique de l'intoxication botulinique, c'est intentionnellement que je n'ai pas fait mention de la réaction des pupilles à la lumière. C'est que, selon moi, ce signe chez les cobayes ne peut pas être considéré comme un signe pathognomonique du botulisme, parce que, même chez les cobayes sains, la réaction pupillaire n'est pas bien nette, et elle est d'autant plus difficile à observer que l'iris chez ces animaux est très foncé. La mydriase non plus ne doit être relevée que dans les cas où elle est bien évidente, car les pupilles chez les cobayes sont habituellement larges.

D'après le journal de mes expériences, on voit que la marche clinique du botulisme chez les cobayes a été la même, à peu de variations près, quant à la durée de la maladie. Cette durée



dépend évidemment de deux causes : 1<sup>o</sup> de la dose de toxine injectée, et 2<sup>o</sup> de la force de résistance de l'animal. La résistance varie selon le sujet et peut, parfois, être assez importante; l'exemple nous en est fourni par le cobaye n<sup>o</sup> 3, qui a bien supporté une dose de toxine dont la moitié était mortelle pour d'autres cobayes.

Les symptômes de l'intoxication botulinique chez les cobayes sont les suivants :

1<sup>o</sup> Suppuration dans les angles des yeux ;

2<sup>o</sup> Rétention et absence complète de selles ;

3<sup>o</sup> Dilatation des pupilles ;

4<sup>o</sup> Faiblesse générale, parésie et paralysie des membres, des muscles du cou, des paupières (rétrécissement des fentes palpébrales) ;

5<sup>o</sup> Respiration fréquente (*presque* dans tous les cas que nous avons observés) pendant les premiers jours de la maladie, ensuite respiration irrégulière avec tirage intercostal et moins fréquente ;

6<sup>o</sup> Grande diminution du poids à mesure du développement de la maladie ; cette diminution atteignait de 21 0/0 à 35 0/0 du poids primitif. Il n'y a que le cobaye n<sup>o</sup> 5 qui n'a vécu que 4 jours et chez lequel par conséquent la marche de l'intoxication fut très rapide ; la diminution du poids n'a été que de 6 0/0.

En comparant ces symptômes avec ceux dont fait mention Van Ermengem, nous pouvons conclure que nos cobayes périssaient en effet à la suite de l'intoxication botulinique.

L'aspect du cobaye frappé par le botulisme est vraiment caractéristique : l'animal amaigri reste immobile, le museau tristement penché vers la terre (paralysie des muscles du cou et de la nuque) ; les yeux remplis de pus sont presque fermés ; la respiration est pénible et irrégulière, avec tirage intercostal ; les membres paralysés sont en abduction et demi-fléchis.

#### EXPÉRIENCES SUR DES CHATS

CHAT N<sup>o</sup> 1. — Poids, 3,450 grammes.

Le 24 avril. — Injection hypodermique de 0,006 c. c. de toxine, c'est-à-dire 0,002 c. c. par kilog.

Les 25-27 avril. — Très lent. Reste dans la cage presque immobile, bâille, cligne les yeux.

*Le 28 avril.* — Poids, 2,910 grammes. Respiration, 20. Contractions cardiaques, environ 100 par minute. Rétention de selles. La réaction des pupilles est vive.

*Le 2 mai.* — Le chat se rétablit. Poids, 3,080 grammes. Respiration, 26-27.

*Le 7 mai.* — Poids, 3,310 grammes. Rien d'anormal.

*Le 10 mai.* — Introduction par la bouche de 0,009 c. c. de toxine dissoute dans 9 c. c. de lait.

*Le 15 mai.* — Poids, 2,680 grammes. Respiration, 32. Contractions cardiaques, 108. Suppuration dans les angles des yeux.

*Le 16 mai.* — Poids, 2,610 grammes. Respiration, 24. Contractions cardiaques, 110. Ecoulement du nez d'une sécrétion purulente. Eternuée souvent.

*Le 17 mai.* — Poids, 2,525 grammes. Respiration, 20. Contractions cardiaques 114. Respiration difficile, irrégulière. Les fentes palpébrales rétrécies, l'œil droit est presque complètement fermé. Suppuration dans les angles des yeux, les pupilles dilatées, mais réagissent à la lumière. Eternuée à tout moment. La troisième paupière est sortie. Sécrétion supprimée du nez continue. Rétention des déjections. Faiblesse générale, tremblement.

*Le 18 mai.* — Poids, 2,465 grammes. Respiration, 28. Contractions cardiaques, 90.

*Le 19 mai.* — Poids, 2,420 grammes. Respiration, 22. Contractions cardiaques, 150. La sécrétion de la muqueuse nasale est moindre. Des ecchymoses sur la troisième paupière.

*Le 21 mai.* — Poids, 2,565 grammes. Respiration, 16. Contractions cardiaques 120. Le chat se rétablit. Mange avec appétit.

*Le 23 mai.* — Poids, 2,580 grammes. Respiration, 15. Contractions cardiaques 124. Plus de sécrétion purulente ni dans le nez, ni dans les yeux. Bientôt ce chat a atteint son poids initial et guérit complètement.

#### CHAT N° 2. — Poids, 1,870 grammes.

*Le 3 mai.* — Injection hypodermique de 0,0055 c. c. de toxine, c'est-à-dire 0,003 c. c. par kilog.

*Le 4 mai.* — Poids, 1,870 grammes. Les pupilles, larges, réagissent lentement à la lumière. Nystagmus sous forme de légers tremblements des globes oculaires. Légère exophtalmie.

*Le 5 mai.* — Nystagmus très prononcé. Exophtalmie. Dilatation des pupilles, faible réaction à la lumière. Petits tremblements généraux. Respiration, 16. Contractions cardiaques, 72.

*Le 7 mai.* — Poids, 1,750 grammes. Respiration irrégulière, 34. Contractions cardiaques, 84. Tout le temps miaule d'une voix rauque. Grande inappétence. Rétention des déjections; les autres phénomènes se manifestent comme précédemment.

*Le 9 mai.* — Poids, 1,625 grammes. Très forte dilatation des pupilles, très faible réaction à la lumière. Nystagmus. Sortie de la troisième paupière. La fente palpébrale gauche est rétrécie. Pus dans les angles des yeux. Respiration irrégulière avec ronflement, 28 par minute. Contractions cardiaques, 88,



irrégulières. Faiblesse générale. Pendant les déplacements, traîne légèrement le membre postérieur gauche.

*Le 10 mai.* — Respiration, 30. Contractions cardiaques, 136. Respiration irrégulière, difficile, avec tirage intercostal.

*Le 12 mai.* — Poids, 1,435 grammes. Respiration, 30. Contractions cardiaques, 132. Rétrécissement des fentes palpébrales. Parésie des membres postérieurs, surtout du membre gauche. Voix rauque; respiration accompagnée de râles. Nystagmus. Pupilles dilatées et réagissant faiblement à la lumière. Suppuration des yeux. Ne mange pas depuis le 10 mai.

*Le 14 mai.* — Poids, 1,375 grammes. Respiration, 26. Contractions cardiaques, 84. Tous les autres phénomènes se manifestent comme pendant les jours précédents.

*Le 15 mai.* — Poids, 1,290 grammes. Respiration, 24. Contractions cardiaques, 162 (?). Le nystagmus est plus faible. Les fentes palpébrales presque complètement fermées. La troisième paupière est fortement injectée.

*Le 16 mai.* — Poids, 1,240 grammes. Respiration, 36, avec un fort tirage intercostal, toutes les deux inspirations. Contractions cardiaques, 90. Tout le reste comme précédemment.

*Le 17 mai.* — Poids, 1,200 grammes. Respiration, 32. Contractions cardiaques, 94. Les fentes palpébrales fermées; réaction des pupilles à la lumière est très faible. Léger nystagmus, les yeux suppurent; des ecchymoses sur la troisième paupière. Respiration pénible: une inspiration profonde avec un fort tirage intercostal succède à une inspiration superficielle. Contractions cardiaques irrégulières. Parésie des membres postérieurs. Faiblesse générale et tremblement. Les mouvements de la langue paraissent être libres.

*Le 18 mai.* — Poids, 1,155 grammes. Respiration, 26, irrégulière, difficile. Contractions cardiaques faibles, 120. Reste couchée, anéantie, avec les yeux ouverts. Les pupilles sont légèrement dilatées, ne réagissent presque pas à la lumière. Placée debout, fait péniblement quelques pas et tombe. Est sacrifiée par section des carotides. Depuis l'injection, a vécu 15 jours.

CHAT N° 3. — Poids, 2,515 grammes:

*Le 22 mai.* — Injection hypodermique de 0,010 c. c. de toxine, c'est-à-dire 0,004 c. c. par 10 kilos.

*Le 23 mai.* — Poids, 2,425 grammes. Respiration, 28. Contractions cardiaques, 105. Légère faiblesse générale.

*Le 25 mai.* — Poids, 2,460 grammes. Respiration, 25. Contractions cardiaques, 112. Pupilles dilatées réagissent à la lumière. Légère sécrétion purulente de la muqueuse nasale. La fente palpébrale gauche est légèrement rétrécie.

*Le 28 mai.* — Poids, 2,500 grammes. Respiration, 28. Contractions cardiaques, 100. Léger écoulement nasal. Plus rien d'anormal.

*Le 29 mai.* — Seconde injection hypodermique de toxine à la même dose que la première.

*Le 30 mai.* — Poids, 2,420 grammes. Respiration, 23. Contractions cardiaques, 88. Légère faiblesse générale. Les pupilles sont dilatées, leur réac-

tion à la lumière est affaiblie. Suppuration dans les angles des yeux. Sécrétion purulente du nez. Respiration difficile. Voix rauque.

*Le 31 mai.* — Poids, 2,460 grammes. Respiration, 27. Contractions cardiaques, 110. Les autres phénomènes comme précédemment.

*Le 1<sup>er</sup> juin.* — Poids, 2,405 grammes. Respiration, 22, avec tirage intercostal. Contractions cardiaques, 112, irrégulières.

*2-4 juin.* — Sensible amélioration de tous les symptômes. Poids, 2,515 grammes. Nouvelle injection de 0,012 c. c. de toxine, c'est-à-dire 0,0043 c. c. par kilog.

*5-6 juin.* — Seconde injection ne produit aucun effet. Poids, 2,525 grammes. Encore une injection de 0,020 c. c. de toxine, c'est-à-dire 0,008 c. c. par kilog.

*7-13 juin.* — Aucun effet, sauf la diminution du poids. Le 7 juin, le chat pesait 2,480 grammes. Quatrième injection hypodermique de 0,09 c. c. de toxine dans 30 c. c. d'eau, c'est-à-dire environ 0,035 c. c. par kilog.

*Le 15 juin.* — Poids, 2,530 grammes. Léger écoulement purulent du nez.

*Le 22 juin.* — Poids, 2,435 grammes. Contractions cardiaques pas bien régulières. Pupilles dilatées, leur réaction à la lumière est lente. Légère exophtalmie.

*Le 23 juin.* — Poids, 2,525 grammes. Très léger tremblement général.

Les jours suivants tous les symptômes s'amendèrent, et le chat s'est complètement rétabli.

D'après ces expériences, on voit que les chats présentaient parfaitement les symptômes pathognomoniques du botulisme. Le n° 2 en est mort.

Aux symptômes qu'on avait observés chez les cobayes il faut ajouter certains phénomènes oculaires qui se produisent avec beaucoup de netteté, et qui étaient déjà signalés par *Ermengem* et par d'autres observateurs; ces phénomènes sont : forte dilatation des pupilles, sortie de la troisième paupière; en outre la voix rauque, et la sécrétion suppurée du nez.

A remarquer, fort nystagmus chez le chat n° 2, et légère exophtalmie chez les chats n° 2 et n° 3.

Quant à la réaction des pupilles à la lumière, je n'ai jamais pu constater sa complète disparition.

Le chat n° 2 a perdu 39 0/0 de son poids. Tous les trois avaient reçu la même toxine. Évidemment leur force de résistance était fort différente. Les expériences sur les chats n° 1 et n° 3 montrent que les chats sont très résistants à la toxine botulinique et les injections répétées produisent une grande tolérance pour le botulisme, de sorte qu'on peut augmenter les doses de la toxine.



A l'autopsie du chat n° 2, on constata l'hyperémie des vaisseaux de la base du cerveau et de légères hémorragies dans les enveloppes des méninges de la même région.

## EXPÉRIENCES SUR LES SINGES

SINGE N° 1, mâle de l'espèce *Semnopithecus*. Poids 4,310 grammes.

Le 29 mai. — Injection hypodermique de 0,0015 c. c. de toxine, c'est-à-dire, 0,001 par kilogramme.

Le singe est transporté, d'une grande cage où il se trouvait avec un autre singe, dans une cage plus petite.

Il s'ennuie et ne mange pas volontiers.

Le 30 mai. — Poids, 4,425 grammes.

Le 31 mai. — Poids, 4,330 grammes. Plus rien d'anormal.

Le 1<sup>er</sup> juin. — Poids, 4,315 grammes. Est transporté de nouveau dans la grande cage avec son camarade.

Le 4 juin. — Poids, 4,570 grammes. Une seconde injection de 0,0025 c. c. de toxine, c'est-à-dire environ 0,0017 c. c. par kilogramme. De nouveau isolé dans la petite cage.

Le 5 juin. — Poids, 4,365 grammes.

Le 6 juin. — Poids, 4,295 grammes. Mais on ne constate aucun symptôme de botulisme, c'est pourquoi on fait une troisième injection, de 0,0046 c. c. de toxine, coupée avec de l'eau à raison de 0,2 : 100; ce qui fait 0,0035 c. c. de toxine par kilogramme. Le singe est laissé dans la grande cage.

Le 7 juin. — Poids, 4,340 grammes.

Le 13 juin. — Quatrième injection de 0,030 c. c. de toxine, c'est-à-dire plus de 0,020 c. c. par kilogramme. Solution de 0,3 : 100.

Le 15 juin. — Poids, 4,410 grammes. Introduction par la bouche de 4 c. c. de toxine pure.

Le 16 juin. — Poids, 4,385 grammes.

Le 22 juin. — Poids de 4,390 grammes. Dans quelques jours le singe atteint son poids primitif. Aucun symptôme de botulisme. Plus tard, ce singe a servi pour d'autres expériences.

SINGE N° 2. — Femelle de l'espèce de *Semnopithecus*. Poids, 4,630 grammes.

Le 11 juin. — Injection hypodermique de 0,0065 c. c. de toxine, c'est-à-dire 0,004 c. c. par kilogramme. Pendant les deux jours suivants, aucun symptôme d'intoxication.

Le 13 juin. — Poids, 4,590 grammes. Seconde injection hypodermique de 0,015 c. c. de toxine, c'est-à-dire, 0,01 c. c. par kilogramme. Aucun symptôme d'intoxication. Le singe a servi plus tard pour d'autres expériences.

D'après Ermengem, les singes seraient des plus sensibles à la toxine botulinique. La marche de cette maladie est très rapide chez eux, ils succombent au bout de 1 ou 2 jours. C'est pourquoi la grande tolérance de mes singes envers la toxine fut imprévue

pour moi, et j'ai dû en rechercher la cause. Selon moi il pouvait y en avoir deux : 1<sup>o</sup> ou bien la toxine que j'employais avait perdu sa virulence; 2<sup>o</sup> ou bien mes singes appartenaient à une espèce qui serait réfractaire au botulisme. Pour contrôler la force de la toxine, j'en ai injecté à 2 cobayes, un de 685 grammes, l'autre de 460 grammes. Le premier a reçu 0,002 c. c., le second 0,001 c. c. de toxine. Tous les deux succombèrent le 8<sup>e</sup> jour après avoir présenté tous les symptômes du botulisme.

On pouvait donc conclure que si la force de la toxine avait un peu diminué, en tout cas les doses qu'on avait injectées aux singes étaient bien suffisantes pour les empoisonner, si les singes étaient vraiment sensibles à ce virus. Ermengem a fait ses expériences sur une autre espèce de singe, sur les *Macacus Rhesus*. J'ai donc pris la résolution de continuer mes expériences sur cette même espèce.

SINGE N<sup>o</sup> 3. *Macacus Rhesus*, femellè. — Poids, 4,760 grammes.

Le 25 juin. — Introduction par la bouche de 1 c. c. de toxine pure, c'est-à-dire 568 mm. c. par kilogramme. Pendant les 2 jours suivants aucun symptôme d'intoxication.

Le 27 juin. — Poids, 4,840 grammes. Seconde introduction par la bouche de 5 c. c. de toxine pure. Pendant les 2 jours suivants aucun symptôme d'intoxication.

Le 29 juin. — Injection hypodermique de 1 c. c. de toxine pure.

Le 30 juin. — Vers les 9 heures du matin le singe est dans un état désespéré : il est couché sur le côté, la langue sortie. Les fentes palpébrales presque complètement fermées. Mort à 9 heures du matin.

SINGE N<sup>o</sup> 4. *Macacus Rhesus*, mâle. — Poids 4,725 grammes.

Le 27 juin. — Injection hypodermique de 0,015 c. c. de toxine, c'est-à-dire environ 0,009 c. c. par kilogramme. Aucun symptôme d'intoxication pendant les 2 jours suivants.

Le 29 juin. — Injection hypodermique de 1 c. c. de toxine pure.

Le 30 juin. — A 8 heures du matin a été trouvé mort.

D'après ces expériences on peut conclure que les *Macacus Rhesus* ne sont pas très sensibles à la toxine botulique, puisqu'ils en supportent impunément de grandes doses. Mais, dès qu'ils sont frappés par la maladie, ils succombent rapidement. C'est ce qui a été arrivé aussi aux singes d'Ermengem.

Chez mes singes la maladie se déclarant le soir, il m'est donc impossible de décrire la marche clinique du botulisme chez les singes. Je puis seulement signaler que l'expression du



visage du singe qui mourut sous mes yeux, ainsi que de celui que j'ai trouvé déjà mort, concordait exactement avec la photographie du singe mort de botulisme, photographie qu'on trouve dans le travail d'Ermengem.

A l'autopsie de mes singes faite immédiatement après leur mort, on constata l'hypérémie des vaisseaux cérébraux, surtout de ceux de la base du cerveau ; la substance grise de la moelle, principalement aux régions lombaire et cervicale, a été presque rouge.

Après l'autopsie, l'axe cérébro-spinal de tous ces animaux péris par le botulisme a été traité par l'alcool et fixé dans de la paraffine. La coloration a été faite d'après la méthode de Nissl, avec cette modification que le bleu de méthylène fut remplacé par la solution saturée de toluidine ; cela simplifie les manipulations de la coloration et donne d'excellents résultats. Les coupes sur l'axe cérébro-spinal ont été faites aux différents niveaux : sur la moelle (à 8 ou 10 niveaux différents), sur le bulbe, le cervelet et l'écorce du cerveau. Elles avaient 10 microns d'épaisseur. Pour pouvoir comparer et mieux apprécier les altérations pathologiques qu'on rencontrait sur les coupes des animaux morts de botulisme, je faisais parallèlement des préparations prises aux niveaux correspondants sur le système cérébro-spinal des animaux sains (les singes de la même espèce *Macacus Rhesus*), et j'employais toujours le même procédé de coloration.

Les lésions pathologiques, relevées par l'examen microscopique du système nerveux central des animaux succombés au botulisme, sont des plus graves. Les altérations portaient sur les cellules nerveuses, leurs prolongements et les vaisseaux. J'ai trouvé comme Marinesco que c'est surtout la substance grise de la moelle qui était frappée ; ensuite viennent, dans l'ordre du degré des lésions, le bulbe, le cervelet et l'écorce des hémisphères. La moelle portait les lésions sur toute sa longueur, mais elles étaient surtout prononcées au niveau des centres des membres (diverses parésies et paralysies partielles).

Les cellules des cornes antérieures et des parties centrales de la substance grise de la moelle étaient plus altérées que celles des cornes postérieures. De fortes lésions se rencontraient aussi dans les cellules des ganglions de la moelle.

Dans le bulbe et dans l'isthme cérébral c'étaient surtout les cellules des noyaux des 12<sup>e</sup>, 10<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> paires de nerfs crâniens, celles des colonnes latérales et des noyaux rouges qui étaient le plus changées, bien que les autres noyaux de la substance grise n'étaient pas non plus complètement exempts de toute lésion. Dans le cervelet, c'étaient surtout les cellules de Purkinje qui avaient subi certains changements. Quant aux cellules de l'écorce du cerveau, je n'ai pas remarqué que les lésions se localisaient plutôt dans certaines d'elles que dans d'autres.

Je suis de l'avis de Kempner et de Pollack, que le processus des modifications pathologiques dans les cellules différait légèrement selon l'animal.

Voici quels sont les changements que j'ai observés dans les cellules nerveuses de la moelle des cobayes : tuméfaction de la substance chromatophile des cellules : le protoplasma perdait son aspect strié et la stratification des couches de la substance chromatophile était dérangée. Cette phase de changements a été révélée par Kempner et Pollack, tandis que Marinesco n'en a pas fait mention.

Par suite de la tuméfaction et du changement de la disposition normale, les corpuscules de Nissl prennent l'aspect de boulettes irrégulières. La substance chromatophile du protoplasma des cellules qui, à l'état normal, a l'aspect de graines plus ou moins régulières et rondes, se transforme en boulettes irrégulières.

Pendant la phase suivante, les corpuscules de Nissl tuméfiés et changés de forme se désagrègent, de sorte que le protoplasma des cellules devient finement granuleux.

En même temps, la substance chromatophile du protoplasma se dissout peu à peu dans la substance achromatophile ; cette dernière commence aussi à se colorer, de sorte que les boulettes bleu foncé, restes des corpuscules de Nissl, se trouvent sur le fond bleu clair constitué par la substance achromatophile.

Ce phénomène commence à la périphérie et se propage promptement sur toute la cellule. Le plus souvent, comme Kempner et Pollack l'ont aussi constaté, le processus débute non sur toute la périphérie de la cellule, mais sur l'un de ses pôles seulement.

La substance chromatophile désagrégée continue à se



dissoudre dans le protoplasma et finit par disparaître. A cette période, le protoplasma a l'aspect homogène. Ce processus n'a pas lieu non plus dans la cellule tout entière : une partie seulement des éléments s'accumule dans une moitié de la cellule ; c'est pourquoi cette dernière à cette phase n'est pas colorée uniformément : la moitié ou un tiers est presque homogène et d'un bleu pâle, tandis que le reste est d'un bleu saturé et finement granuleux ; si le noyau et le nucléole se trouvent dans cette partie qui est d'un bleu foncé, on les distingue difficilement.

Plus tard le protoplasma se colore en bleu pâle, mais il reste tout de même légèrement granuleux, bien que les grains de la substance chromatophile soient finement désagrégés.

Chez les cobayes morts de botulisme, l'aspect parfaitement homogène du protoplasma des cellules nerveuses se rencontre plus rarement que chez d'autres animaux.

Simultanément à la désagrégation de la substance chromatophile du protoplasma cellulaire, se produisent la modification de la forme de la cellule et la perte de sa qualité en tant que neurone.

Les prolongements cellulaires se déforment, se ratatinent et disparaissent ; les contours de la cellule deviennent irréguliers, sinueux ; souvent les sinus sont très profonds ; de nombreuses cellules se vacuolisent ; les vacuoles occupent souvent plus de la moitié de la cellule.

Enfin, dans les dernières phases du processus, la cellule se désagrège complètement, on ne trouve à sa place qu'un groupe de points (vestiges de la substance chromatophile de la cellule), dont la disposition permet, parfois, de deviner l'ancienne place de la cellule.

Marinesco dit que, dans l'empoisonnement par la toxine botulinique, le noyau et le nucléole de la plupart des cellules restent intacts. Cela est vrai en tant qu'il s'agit des cellules du bulbe, du cervelet et de l'écorce des hémisphères, où le processus pathologique n'est pas aussi avancé que dans la moelle épinière. Quant aux cellules de cette dernière, chez les cobayes (en ce qui concerne les chats et les singes, voir plus loin), je n'ai presque pas rencontré de cellules altérées dans lesquelles le noyau soit sain.

L'altération du noyau d'abord, et du nucléole ensuite, com-

mence presque simultanément avec les modifications du protoplasma.

A l'examen microscopique de l'axe cérébro-spinal des cobayes, je n'ai pas observé, contrairement à ce qu'ont trouvé Kempner et Pollack, la tuméfaction du noyau de la cellule nerveuse. Un des premiers signes de l'état morbide du noyau est, selon moi, sa coloration. Pendant la phase de la désagrégation de la substance chromatophile du protoplasma, les noyaux de toutes les cellules nerveuses se colorent en bleu foncé; le nucléole, à cette période, apparaît le plus souvent tuméfié et toujours coloré en bleu intense. Le noyau, diminué en son volume, entoure le nucléole tuméfié sous forme d'un mince anneau bleu.

Dans les phases plus avancées, on voit un gros nucléole bleu foncé, et souvent il est impossible de distinguer le noyau atrophié.

Au fur et à mesure que le processus pathologique, se produisant dans le protoplasma de la cellule nerveuse, dans son noyau et son nucléole, s'avance, le noyau et le nucléole quittent leur place habituelle dans le protoplasma, et se dirigent vers la périphérie de la cellule.

Dans les cas où il est impossible de distinguer le noyau atrophié, on trouve sur la périphérie le nucléole fortement coloré. Enfin, on rencontre beaucoup de cellules à la phase finale dans lesquelles on ne trouve ni noyau ni nucléole.

Dans le bulbe, j'ai rencontré très peu de cellules vacuolisées; dans l'isthme cérébral il n'y en avait pas. Les cellules de Purkinje ainsi que les cellules de l'écorce des hémisphères étaient très légèrement modifiées: on constatait la tuméfaction des corpuscules de Nissl et le commencement de leur désagrégation. Les cellules des ganglions intervertébraux subissaient les mêmes modifications que les cellules de la moelle épinière, seulement à un moindre degré; il n'y avait pas encore de vacuoles dans les cellules.

L'examen microscopique de l'axe cérébro-spinal des chats succombés au botulisme a permis de constater une différence quant à la marche du processus pathologique dans les cellules nerveuses. Les modifications dans la substance chromatophile apparaissent distinctement d'abord à l'un des pôles de la cellule, se propagent ensuite à toute sa périphérie et atteignent enfin



les parties centrales de la cellule ; la chromatolyse est plus achevée que chez les cobayes ; le protoplasma de la plupart des cellules est complètement homogène et se colore en bleu pâle ; les cellules sinueuses et vacuolisées sont plus rares ; le noyau et le nucléole sont moins modifiés que chez les cobayes et conservent plus longtemps leur aspect normal (Marinesco) ; on observe aussi la phase où la tuméfaction du noyau se produit (Kempner et Pollack).

Les changements pathologiques chez les singes sont le produit d'un processus morbide très énergique, puisque les singes ne vécurent que vingt heures après l'injection de toxine. C'est pourquoi on ne peut pas s'attendre à rencontrer chez eux des altérations aussi avancées que celles qu'on avait observées chez les cobayes, surtout la même quantité de cellules nerveuses modifiées.

Et en effet, dans l'axe cérébro-spinal des singes, on rencontre peu de cellules aux contours sinueux, et encore moins de cellules vacuolisées ; tandis que souvent chez les cobayes presque toutes les cellules des cornes antérieures sont vacuolisées et sinueuses. Par contre, les premières phases des modifications pathologiques se produisent avec une grande netteté ; les corpuscules de Nissl gonflés prennent l'aspect de boulettes irrégulières, aux contours vagues, et perdent leur disposition habituelle dans le protoplasma. On observe très facilement à la périphérie du noyau une zone formée par l'agglomération des corpuscules de Nissl. Il m'est impossible de dire si le noyau se tuméfie, en tout cas à cette phase il se colore en bleu et semble être plein et sphérique. Plus tard survient la désagrégation et la dissolution de la substance chromatophile de la cellule. Mais chez les singes le processus ne commence pas immuablement par la périphérie de la cellule. On rencontre des cellules avec la chromatolyse centrale nettement prononcée. Quant aux autres modifications cellulaires qu'on rencontre chez les singes, elles sont identiques à celles qu'on a observées chez les cobayes.

La localisation des modifications pathologiques dans le système nerveux central est la même chez les cobayes, les chats et les singes. Les cobayes, dans mes expériences, succombaient après l'injection dans un espace de temps différent. La durée plus longue de la maladie favorisait l'évolution du processus

pathologique dans le système nerveux central; les modifications dans ces cas étaient plus étendues et plus avancées. Quant au caractère de la lésion, il a toujours été le même.

J'ai déjà dit qu'à l'autopsie des animaux succombés du botulisme on trouvait l'hyperémie des vaisseaux de la moelle. A cette hyperémie des vaisseaux superficiels correspondait celle des vaisseaux profonds dont les parois étaient distendues au maximum. Outre l'hyperémie on constatait des hémorragies dans la substance même de la moelle, dans la substance grise aussi bien que dans la substance blanche. Ainsi, par exemple, dans un cas, l'hémorragie a détruit presque toute la base de la corne antérieure; dans un autre la région postérieure du ganglion des faisceaux cunéiformes et graciles (*gracilis*) d'un côté. Chez les cobayes on rencontrait du sang aussi dans le troisième ventricule; cependant je n'ai pas remarqué que les parois de ce dernier fussent détruites. Les cellules nerveuses, à l'endroit où a eu lieu l'hémorragie, étaient profondément modifiées; dans le foyer même de l'hémorragie et dans son voisinage immédiat, on voyait de nombreuses cellules migratrices. Dans les vaisseaux hyperémiés ainsi qu'en dehors d'eux on rencontrait aussi beaucoup de globules blancs. Dans les vaisseaux il y avait parfois une agglomération de ces globules. Les cellules nerveuses situées près des vaisseaux étaient toujours modifiées.

Jusqu'à présent je n'ai rien encore dit au sujet d'un phénomène qui se manifestait très distinctement dans le système nerveux central de tous les animaux sur lesquels j'ai fait mes expériences avec la toxine botulinique. J'attribue à ce phénomène une grande importance, c'est pourquoi je lui ai réservé une place à part; il s'agit de la phagocytose. Ce phénomène nous explique, au point de vue biologique, la marche du processus pathologique; en observant ce phénomène, nous voyons parfaitement la façon dont l'organisme soutient la lutte pour l'existence, en détruisant lui-même ceux de ses éléments qui sont devenus inutiles, inaptes à fonctionner et peut-être même nuisibles. Ce qui attira surtout notre attention, c'est la présence sur les préparations d'une grande quantité d'éléments migrants soit longs, soit allongés, que l'on rencontre non seulement le long des vaisseaux, mais aussi dans tout le champ visuel du microscope. Par endroit ces éléments forment des aggloméra-



tions, ou bien ils se réunissent en chapelet. Leur manière de se comporter envers les cellules nerveuses est variable : tantôt ils entourent seulement la cellule sans la toucher, tantôt ils s'attachent à sa surface, ils l'entourent de tous côtés, ils pénètrent dans son intérieur, ils se trouvent dans les sinus de la cellule, ils remplissent ses vacuoles par groupe ou isolément. Le degré de modification qu'a subi la cellule a une influence incontestable sur ses rapports avec les éléments migrants; ces derniers ne s'accumulent pas sur les cellules non modifiées, ils se tiennent simplement dans son voisinage. Même les cellules, dans les premières phases du processus morbide (tuméfaction des corpuscules de Nissl), sont habituellement respectées par les éléments migrants, qui ne s'attaquent qu'à des cellules gravement atteintes, probablement incapables de se rétablir.

C'est pourquoi les cellules migratrices s'empressent d'en débarrasser l'organisme. La pénétration de ces éléments à l'intérieur de la cellule nerveuse provoque une certaine réaction de la part du protoplasma, une réaction qui se manifeste par la perte de l'état granuleux de ce dernier à l'endroit contigu à l'élément migrant qui semble le liquéfier.

On rencontrait aussi des cellules à moitié détruites. Cet état des cellules faisait paraître plus grand l'espace péricellulaire. Cet espace, occupé jadis par le corps de la cellule, était rempli maintenant par les éléments migrants. On ne voyait pas ces éléments dans les cellules vacuolisées qui avaient définitivement péri; cependant, dans la plupart des cas, on les trouvait dans le voisinage. Les cellules à moitié détruites, ou plutôt les restes de cellules, n'étaient plus capables d'accomplir aucune fonction. et peut-être est-ce pour cela qu'elles étaient abandonnées par les éléments migrants.

De tout ce que nous venons d'exposer il suit que, dans l'intoxication botulinique, le phénomène de phagocytose se produit dans le système nerveux central comme il se manifeste aussi dans d'autres organes et sous l'influence d'autres causes. La pénétration des éléments migrants dans l'intérieur des cellules, leur présence dans les sinus et dans les vacuoles, me fait supposer que, dans l'intoxication botulinique, la phagocytose est un des principaux agents de la formation de ces sinus et de ces vacuoles. A l'appui de cette supposition vient encore ce fait que plusieurs

vacuoles vides d'éléments migrants ne sont pas complètement closes : ce sont plutôt de profonds sinus piriformes ou ronds, à l'entrée desquels se tiennent les éléments migrants qui avaient peut être quitté l'intérieur de la cellule. La plus intense phagocytose, dans mes expériences, se rencontrait dans la moelle, et la plus faible dans le cervelet et l'écorce du cerveau.

Je veux dire encore quelques mots sur la nature des éléments migrants exerçant le rôle des phagocytes dans le système nerveux central des animaux succombés au botulisme. Marinesco se prononce à ce sujet d'une façon absolue dans son travail que nous avons cité plus haut. Selon lui, dans l'intoxication botulinique, le rôle phagocytaire des leucocytes serait tout à fait insignifiant, et c'est aux cellules névrogliques qu'incomberait la fonction des *neuronophages*. On ne peut pas contester aux cellules névrogliques cette faculté, qui d'ailleurs est propre aux différentes espèces de cellules, ce qui a été démontré depuis longtemps par M. Metchnikoff.

Cependant je ne vois pas de raison pour laquelle, dans l'intoxication botulinique, on exclurait les leucocytes, puisque les vaisseaux prennent part au processus pathologique qui se produit dans le système nerveux central. D'ailleurs, au moins la moitié des éléments migrants qu'on rencontre dans ce système a l'aspect tout à fait caractéristique des leucocytes.

Pour ma part, je suis de l'avis que la phagocytose dans le botulisme est produite autant par les leucocytes que par les cellules névrogliques. En faveur des leucocytes plaide encore ce fait qu'on trouve un grand nombre d'éléments migrants dans le système cérébro-spinal des singes, alors que ces derniers n'ont vécu que 20 heures après l'injection de la toxine. Eh bien, tout en admettant que les cellules névrogliques peuvent se multiplier avec une telle rapidité, on est saisi d'un certain doute en examinant bien les préparations des coupes prises sur l'axe cérébro-spinal des singes : on y rencontre peu de cellules disposées en chapelet, et c'est cette disposition qui indiquerait la multiplication rapide des cellules névrogliques par voie directe (Marinesco).

Il me semble aussi qu'il faudrait reconnaître que les cellules névrogliques non-seulement exercent les fonctions de *neuronophages*, mais qu'en outre elles comblent les vides produits



dans le système cérébro-spinal par perte des éléments nerveux.

Mon travail aboutit à ces conclusions : la toxine botulinique provoque chez les cobayes, les chats et les singes, les symptômes caractéristiques de la maladie, qui se manifestent principalement par les signes d'origine centrale; le processus pathologique est d'une grande violence, il donne l'explication des graves symptômes cliniques. Ce processus consiste en modifications profondes dans les vaisseaux et les cellules nerveuses. La phagocytose joue ici un rôle important. Je ne vois pas de raisons suffisantes pour lesquelles les altérations qu'on observe dans les cellules nerveuses, produites par la toxine botulinique, puissent être considérées comme spécifiques au botulisme et différentes des modifications produites par toute autre toxine, tétanique ou diphtéritique, par exemple. Il est possible que dans le botulisme les changements soient plus intenses et plus étendus.

En terminant, je m'empresse d'exprimer ma profonde reconnaissance à M. Metchnikoff pour ses conseils, pour le vif intérêt qu'il m'a toujours témoigné pendant l'exécution de ces recherches qu'il a bien voulu guider.

Je remercie aussi bien cordialement M. le docteur Morax pour avoir mis à ma disposition la toxine botulinique avec laquelle j'ai fait mes expériences.

## EXPLICATION DES PLANCHES VI ET VII

*Fig. 1 a et 2 b.* — Une cellule presque homogène portant de nombreux phagocytes, et 2 cellules aux corpuscules de Nissl désagrégés, portant aussi de nombreux phagocytes qui, en partie, pénètrent dans la substance même de la cellule. (Moelle d'un cobaye.)

*Fig. 2.* — Cellule dont le noyau se trouve à la périphérie; le noyau, sous forme d'un mince anneau bleu, entoure le nucléole tuméfié. (Moelle d'un cobaye.)

*Fig. 3.* — Groupe de cellules de la corne antérieure : la cellule du milieu est fortement vacuolisée; à droite, une cellule à la substance chromato-

phile désagrégée et irrégulièrement répartie, cette cellule porte un prolongement modifié; à gauche, une cellule a la substance chromatophile désagrégée, on ne distingue pas de noyau dans cette cellule; toutes les trois cellules sont déformées et sinueuses; en bas — traces de l'ancienne cellule sous forme de restes de la substance chromatophile désagrégée. (Moelle d'un cobaye.)

*Fig. 4 et 5.* — Des cellules vacuolisées et sinueuses de la corne antérieure; à l'entrée d'une vacuole de la cellule n° 5 se trouvent les phagocytes. (Moelle du cobaye.)

*Fig. 6.* — Des cellules profondément déformées avec des phagocytes dans leur intérieur. (Moelle d'un cobaye.)

*Fig. 7.* — Une partie de la corne antérieure avec des cellules profondément modifiées : dans les sinus de certaines cellules se trouvent des phagocytes; de certaines autres cellules il ne reste que des traces de la substance chromatophile.

*Fig. 8.* — Une partie de la corne antérieure de la moelle d'un cobaye; près de ces cellules détruites on voit les phagocytes; par places le tissu nerveux est remplacé par des cellules névrogliales.

*Fig. 9.* — Groupe de phagocytes dans les vacuoles des cellules nerveuses des parties centrales de la corne antérieure de la moelle d'un cobaye.

*Fig. 10.* — Cellules du noyau rouge d'un chat; chromatolyse, on voit distinctement la chromatolyse périphérique.

*Fig. 11.* — Une cellule de la corne antérieure de la moelle d'un chat; le protoplasma de la cellule est parfaitement homogène.

*Fig. 12.* — Une cellule de la corne antérieure de la moelle d'un singe; tuméfaction des corpuscules de Nissl; ils s'accumulent et se disposent autour du noyau coloré.

*Fig. 13.* — Une cellule de la corne antérieure de la moelle d'un singe; chromatolyse périphérique; désagrégation de la substance chromatophile; les contours du noyau ne sont pas parfaitement nets.

*Fig. 14.* — Une cellule de la corne antérieure de la moelle d'un singe; désagrégation complète de la substance chromatophile; les contours du noyau se distinguent difficilement.

*Fig. 15.* — Une cellule sinueuse de la corne antérieure de la moelle d'un singe.

*Fig. 16.* — Une cellule de la corne antérieure de la moelle d'un singe présentant la chromatolyse centrale.

*Fig. 17.* — Deux cellules presque homogènes des parties latérales de la corne antérieure de la moelle d'un singe; ces cellules portent de nombreux phagocytes.

*Fig. 18.* — Deux cellules du noyau du douzième nerf crânien d'un singe; désagrégation de la substance chromatophile; plusieurs phagocytes ont pénétré dans le protoplasma de ces cellules.

*Fig. 19.* — Une cellule du noyau du troisième nerf crânien d'un singe; désagrégation de la substance chromatophile; chromatolyse.

Tous ces dessins ont été exécutés au même grossissement du microscope Stiansnie : Obj. 7, ocul. 3.



## BIBLIOGRAPHIE

1. E. VAN ERMENGEM, Recherches sur les empoisonnements produits à Ellezelles (Hainaut), par du jambon. *Annales de la Soc. de Méd. de Gand*, 1899, Vol. LXXV. — DU MÊME: Untersuchungen über Falle von Fleischvergiftung mit Symptomen von Botulismus (Vorläufige Mittheilung). *Centralblatt für Bakteriologie*, etc., 1896, B. XIX, No 12/13. — DU MÊME: Contribution à l'étude des intoxications alimentaires. (Recherches sur les accidents à caractères botuliniques provoqués par du jambon.) *Archives de Pharmacodynamie*, 1897, Vol. III, Fasc. III-IV, pp. 213-350 et 499-601. — DU MÊME: Ueber einen neuen anaeroben Bacillus und seine Beziehungen zum Botulismus. — *Zeitschrift für Hygiene*, 1897, B. XXVI, S. 1-56.

2. ERMENGEM, L. c. *Centralbl. f. Bacteriol.*, p. 442. *Zeitschrift für Hyg.*, p. 32. *Arch. de Pharmacodynamie*.

3. ERMENGEM, L. c. *Arch. de Pharmacodynamie*, p. 250. *Zeitschrift für Hyg.*, p. 11.

4. M. G. MARINESCO, Lésions des centres nerveux produites par la toxine du bacillus botulinus. *Comptes rendus hebdomadaires des séances et mémoires de la Société de biologie*, 1896, Paris, T. III, p. 989-991. *Presse médicale*, 1887, No 8.

5. W. KEMPNER und B. POLLACK, Die Wirkung des Botulismustoxins. (Fleischgiftes) und seines specifischen Antitoxins auf die Nervenzellen. *Deutsche medicinische Wochenschrift*, 1897, 23 Jahrgang, No 32.

6. L. BRIEGER und BOER, Ueber die Toxine der Diphtherie und des Tetanus. *Deutsche medicin. Woch.*, 1896, 22 Jahrgang, No 49.

L. BRIEGER und W. KEMPNER, Beitrag zur Lehre von der Fleischvergiftung. *Deutsch. medic. Woch.*, 1897, 23 Jahrgang, No 33.

7. W. KEMPNER und B. POLLACK. L. c.

8. W. KEMPNER, Weitere Beitrag für Lehre von der Fleischvergiftung. — *Zeitschrift für Hygiene*, 1897, B. XXVI, p. 481-500.

W. KEMPNER und E. SCHEPILEWSKY, Ueber antitoxische Substanzen gegenüber dem Botulismusgift. *Zeitschrift für Hygiene*, 1898, B. XXVII, p. 213-222.

9. E. METCHNIKOFF, Etudes sur la résorption des cellules. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1899, No 10.

# CHARBON CHEZ LES ANIMAUX

NOURRIS AVEC LEURS ALIMENTS HABITUELS

MÊLÉS DE SPORES CHARBONNEUSES

PAR LE D<sup>r</sup> NIKOLSKY

---

(Travail du laboratoire de M. Metchnikoff.)

---

Les travaux concernant l'alimentation des animaux par une nourriture contenant des spores du charbon sont très peu nombreux. En 1883 Koch<sup>1</sup>, Gaffky et Loeffler avaient nourri des moutons avec les aliments contenant des spores charbonneuses. Ces savants ont démontré que ces spores ne périssent pas dans l'estomac; elles passent dans l'intestin où elles se développent en bâtonnets et d'où elles pénètrent dans les vaisseaux de la muqueuse.

G. Frank<sup>2</sup> avait nourri, avec des aliments contenant des spores charbonneuses, 62 rats dont 31 n'avaient jamais servi antérieurement à aucune expérience. Sur ces 31 rats, 26 périrent du charbon dès la première ingestion des organes d'un lapin mort du charbon; 4 furent sacrifiés dans le cours de la maladie; 4 moururent d'une entérite hémorragique; 1 rat mourut de la tuberculose pulmonaire un mois après; un rat a été sacrifié un mois après, et enfin 13 rats survécurent. A trois de ces 62 rats, Frank avait donné du pain arrosé avec le bouillon de culture du charbon. Ces rats ont survécu.

Sur les coupes des organes des animaux morts à la suite de ces expériences, Frank trouva des bacilles du charbon dans les parois des intestins en petite quantité. Ils étaient plus nombreux dans d'autres organes: le foie, la rate et le poumon, ils se trou-

1. KOCH, GAFFKY, LOEFFLER, *Experimentale Studien über die künstliche Abschwächung der Milzbrandbacillen und Milzbrandinfection durch Fütterung*, *Mittheilungen. Kaiser. Ges. Amte*, B. II, page 147.

2. FRANK, *Über den Milzbrand bei Ratten und Kaninchen. Separat-Abdruck aus Ergebnisse der Allgem. Pathol. und Pathologisch-Anatom. des Menschen und der Tiere*.



vaient, cependant, en moindre quantité dans les reins, et souvent ils étaient dans l'intérieur des cellules.

Il existe quelques travaux sur le passage des bacilles à travers les parois des intestins. Certains observateurs admettent la possibilité du passage du *coli-bacille commun* de l'intestin dans les tissus de l'organisme pendant la vie de l'animal. Beco <sup>4</sup> trouva que le passage des bactéries intestinales dans le sang et les organes se fait chez certains malades *avant* la mort.

D'après l'opinion de Makleson <sup>3</sup>, les parois intestinales sont pénétrables pour les microbes lorsqu'elles sont le siège de l'hyperémie. Il trouva que, chez les lapins, l'arrêt des déjections pendant 22 heures était suffisant pour voir passer les bactéries à travers les parois des intestins. Dans le n° 36 du *Berliner klin. Wochensch.*, de cette année a paru un article du professeur C. Posner et du Dr J. Cohn sur la perméabilité des parois intestinales pour les bactéries. Dans cet article, Posner cite ses travaux précédents sur le même sujet, qu'il avait faits en collaboration avec Lewin en 1894, 1895-96; il mentionne aussi ceux entrepris par Beco, Scharpe, Makleson, Austerlitz et Landsteiner. Il relate ses expériences sur l'occlusion de l'anus chez les lapins pendant 24-48 heures. Il trouvait dans le sang et les différents organes les coli-bacilles, et les autres micro-organismes qu'on avait injectés dans le rectum.

Markus <sup>3</sup>, au contraire, nie la pénétration des bacilles à travers les parois des intestins. Il faisait aussi comme Posner l'occlusion de l'anus, seulement il tuait ses animaux trop tôt, avant 24 heures, et quelquefois pendant les 2 premières heures. Cela explique pourquoi il n'a pu observer le passage des bacilles à travers les parois intestinales.

Neisser <sup>4</sup> et Opitz <sup>5</sup>, qui nourrissaient leurs animaux d'une façon normale sans aucun mélange, ne purent constater non plus le passage des bactéries à travers les parois intestinales.

En partant du raisonnement que le bétail s'infecte du charbon en absorbant les bactéries charbonneuses avec la nourriture, et que, par conséquent, l'infection se produit par les voies digestives, je nourrissais mes animaux avec leur nourriture habituelle,

1. Pénétration des microbes intestinaux. *Annal. Past.* I, IX, 199.

2. Zur Frage der Durchgängigkeit der Darmwand bei Darmverschluss, d'après le résumé du *Centralbl. f. Bakter.*, B. XXI, page 939.

3. 4. 5. Cités par POSNER et COHN (*loco cit.*).

ayant cependant soin d'y ajouter des microbes charbonneux. Voici le résumé de mes expériences : J'ai commencé par donner à 5 rats blancs adultes, du pain blanc arrosé avec une émulsion d'une culture de spores charbonneuses sur gélose sans peptone, faite dans l'étuve à 37°. Ces rats restèrent assez longtemps indemnes : 2 moururent au bout de 16 jours (c'est-à-dire à la suite de 16 repas infectés); un rat mourut au bout de 17 jours et 2 rats au bout de 21 jours. L'autopsie de ces animaux démontra qu'ils périrent tous du charbon. Dans tous ces cas, le foie et la rate étaient augmentés de volume, les reins gonflés, sur la plèvre et sur la surface du foie il y avait des ecchymoses. L'examen microscopique dévoila la présence des bacilles charbonneux dans le sang du cœur : ils étaient soit isolés soit disposés en chapelet. L'intestin grêle était hyperémié à la suite de la stase sanguine. Dans les cultures du sang du cœur sur gélose à l'étuve, les colonies du charbon se développaient au bout de 27 heures. J'ai trouvé également un grand nombre de bactéries charbonneuses sur les coupes de l'intestin et d'autres organes internes, durcis dans le sublimé.

Après les rats blancs j'ai continué mes expériences sur sept jeunes rats gris. Je les ai aussi nourris avec du pain arrosé de cultures charbonneuses. Ces 7 rats ont supporté cette nourriture pendant 1 mois 3 jours, et aucun n'en est mort. Ces expériences n'aboutissant pas à la mort des animaux, j'ai résolu de les faire sur des lapins.

Le premier lapin auquel j'ai donné du pain mélangé à l'herbe finement hachée et infectée de spores charbonneuses mourut au bout de 2 jours, c'est-à-dire à la suite de 2 ingestions de la nourriture infectée. Les examens macroscopique et microscopique, ainsi que les cultures sur gélose du sang du cœur, constatèrent qu'il était mort du charbon.

Ensuite, j'ai continué à faire mes expériences sur 6 lapins que je nourrissais de la même façon que le premier, c'est-à-dire avec du pain et de l'herbe arrosés de l'émulsion de la culture sur gélose. Je les sacrifiais pour saisir le moment où commence le passage des microbes à travers les parois de l'intestin, avant leur entrée dans le courant sanguin. J'ai sacrifié le premier de ces 6 lapins 24 heures après l'absorption de la nourriture



infectée. Mais l'examen microscopique n'a pas constaté la présence des bacilles dans le sang du cœur; l'ensemencement de ce sang sur gélose à l'étuve n'a pas donné non plus de cultures de charbon.

Le second lapin a été sacrifié deux jours après l'absorption de la nourriture infectée. Ici encore le résultat fut négatif.

Le troisième mourut au bout de 2 jours. L'examen microscopique et les cultures démontrèrent qu'il avait succombé au charbon.

Le quatrième lapin a été sacrifié 3 jours après l'absorption de la nourriture infectée. Le sang du cœur de ce lapin renfermait des bacilles du charbon, et j'ai obtenu avec ce sang des cultures de charbon sur gélose.

Le quatrième jour il y avait deux lapins vivants. L'un d'eux succombe au charbon le cinquième jour, ce qui a été confirmé par l'autopsie, l'examen microscopique et les cultures.

Ce jour même, j'ai sacrifié le sixième lapin qui a été infecté de charbon, ainsi que le démontrèrent les préparations microscopiques et les cultures du sang du cœur sur gélose. Les coupes des organes de tous ces animaux ont été, après l'autopsie, durcies par le sublimé et fixées ensuite dans la paraffine. La coloration a été faite d'après la méthode de Gram. A l'examen des coupes du lapin sacrifié au bout de 24 heures, j'ai trouvé à la surface de la muqueuse de l'intestin grêle différents microbes (bâtonnets et cocci). La plupart des bâtonnets étaient certainement, d'après leur aspect et leurs dispositions, les bactéries du charbon.

Quelques-uns de ces bâtonnets se trouvaient dans les espaces intercellulaires de la couche superficielle de l'épithélium. Les capillaires de la muqueuse étaient gorgés de sang. Les microorganismes de cette couche superficielle de la muqueuse étaient disposés soit isolément, — ce qui se rencontrait le plus fréquemment, — soit par groupes. Chez le lapin sacrifié au bout de 48 heures, on voyait aussi sur les coupes de l'intestin grêle les bacilles charbonneux disséminés sur la surface de la muqueuse; quelques-uns seulement avaient pénétré soit dans les espaces intercellulaires de l'épithélium, soit dans l'embouchure des glandes de Lieberkuhn. Au bout de 48 heures, on trouvait les bactéries charbonneuses aussi dans le tissu folliculaire des glandes du mésentère et dans la pulpe de la rate.

Sur les coupes des organes des lapins morts ou sacrifiés au bout de 3 jours, j'ai trouvé un grand nombre de bacilles charbonneux dans toutes les couches de l'intestin grêle (couche muqueuse, sous-muqueuse, et couche musculaire externe); quelquefois ils étaient disposés en chapelet et paraissaient se trouver dans les vaisseaux lymphatiques. Dans d'autres organes ils étaient aussi très nombreux, surtout dans les poumons (dans les parois des alvéoles et dans leurs capillaires) et les reins (dans les capillaires des glomérules). Dans le foie ils étaient en petite quantité (dans les capillaires des lobules), ainsi que dans la rate.

Ce même tableau se rencontrait chez le lapin sacrifié le cinquième jour.

J'ai fait aussi des cultures sur gélose avec les ganglions mésentériques, les ganglions lymphatiques et le contenu du canal thoracique et de la veine porte, pris sur les lapins sacrifiés au bout de 2, 4 et 6 jours. Je gardais habituellement ces cultures à l'étuve dans les boîtes de Petri pendant 24 heures, et j'obtenais toujours des colonies charbonneuses; elles étaient surtout nombreuses dans les cultures faites avec les ganglions mésentériques.

Après cette série de 6 lapins, j'ai renouvelé mes expériences sur une autre et je sacrifiai tous les lapins de cette dernière série sans attendre leur mort naturelle.

J'ai sacrifié le premier lapin 7 heures après qu'il avait mangé de la nourriture infectée; le second, 18 heures après; le troisième au bout de 3 jours; le cinquième au bout de 4 jours. N'ayant pas trouvé chez les cinq lapins des bacilles charbonneux dans le sang du cœur (ni dans les préparations, ni dans les cultures), j'ai conservé le sixième lapin pendant 9 jours, et je l'ai sacrifié seulement le dixième jour. Mais lui non plus n'a pas eu de bacilles charbonneux dans le sang du cœur. L'examen des coupes des autres organes donna des résultats négatifs.

Avant d'entreprendre les expériences sur cette seconde série des lapins, je me suis préalablement assuré quelle était la force de la virulence de la culture dont j'allais me servir dans ces recherches. Après quelques essais je suis arrivé à la conclusion que 1 c. c. d'émulsion de la culture sur gélose (l'émulsion a été

préparée avec 5 c. c. de solution physiologique du sel marin), injectée sous la peau, tuait un lapin dans 36 heures.

Ainsi que j'ai dit plus haut, l'agent charbonneux paraissait sous ses formes végétales déjà sur la surface interne des intestins. Cependant c'était des *spores* qu'on avait mélangées aux aliments qu'on donnait aux animaux. Évidemment c'est dans l'intestin même que ces spores subissaient leur transformation en bacilles.

Après avoir obtenu des résultats satisfaisants dans mes expériences sur les lapins, j'ai voulu revenir aux rats avec une culture plus virulente.

J'ai déjà dit que j'avais nourri 7 rats gris, pendant 1 mois et 3 jours, avec des aliments infectés par les spores du charbon. J'ai recommencé ces expériences. En outre je soumettais au même régime 3 nouveaux rats blancs, 4 souris blanches et 4 cobayes. Des 7 rats gris, 1 est mort après avoir mangé une fois de la nourriture infectée, 1 après en avoir mangé trois fois, 4 après l'avoir mangée dix fois. Et enfin 1 rat l'avait mangée pendant vingt-sept jours, n'en est pas mort, et vit encore jusqu'à présent.

Sur la seconde série de rats blancs, 2 sont morts du charbon au bout de 6 jours et un au bout de 21 jours.

Des 4 souris blanches, une est morte au bout de 2 jours, une autre au bout de 11 jours ; la troisième au bout de 21 jours ; et enfin la quatrième au bout de 2 mois et 4 jours.

Des 4 cobayes, un est mort après deux repas infectés, un autre au bout de 3 jours, le troisième au bout de 11 jours et le quatrième au bout de 12 jours.

Dans toutes ces expériences la présence du charbon a été constatée par les préparations microscopiques et les cultures faites avec du sang du cœur. Je n'ai fait des coupes que sur les organes des lapins.

Simultanément j'ai nourri 3 rats gris avec les organes de cobayes succombés au charbon, et 5 rats avec du pain arrosé avec du bouillon de la culture contenant les formes végétatives du charbon. Je l'ai fait dans le but de connaître l'effet de ces formes sur l'organisme animal.

Trois rats moururent du charbon après avoir mangé deux



fois des organes des cobayes charbonneux. Le quatrième est mort après avoir absorbé aussi deux fois ce charbon sous ses formes végétatives. Le cinquième est mort au bout de 3 jours, le sixième au bout de 6 jours et le septième et le huitième sont restés vivants.

Enfin j'ai répété les expériences sur une nouvelle série de 6 lapins auxquels je donnais la nourriture infectée de spores charbonneuses. Je les sacrifiais au bout du même espace de temps, comme je l'avais fait avec la deuxième série, sans attendre leur mort naturelle. J'ai rencontré des bacilles charbonneux dans le sang du cœur seulement chez le troisième lapin de cette troisième série. Il y en avait, chez lui aussi, dans tous les autres organes, et ils étaient disposés de la même façon que dans la série précédente. Chez les autres lapins de cette série, j'ai trouvé des bacilles charbonneux seulement sur la paroi des intestins et principalement dans la couche superficielle de l'épithélium, rarement dans les autres couchés.

Des 19 lapins sur lesquels j'ai fait mes expériences, 3 seulement moururent spontanément; tous les autres furent tués. Par conséquent il a été impossible d'établir quelle est la mortalité par le charbon chez les lapins nourris avec les aliments infectés de spores charbonneuses. C'est pourquoi j'ai renouvelé les expériences sur une série de 10 lapins. J'ai renforcé la culture en la faisant passer par un lapin. Avec la culture des spores obtenue de ce dernier, j'arrosais le pain et l'herbe que je donnais à ces 10 lapins. De ce nombre, un mourut de la coccidiose au bout de 2 jours, 3 du charbon au bout de 4 jours, un du charbon au bout de 5 jours, 2 du charbon au bout de 6 jours, un d'une maladie accidentelle au bout de 8 jours, et deux sont restés vivants après avoir mangé de la nourriture infectée pendant 10 jours. Ainsi, sur 10 lapins, 6 sont morts du charbon.

De toutes ces expériences il résulte :

1° Que chez les animaux nourris avec des aliments infectés par les spores charbonneuses, le charbon se développe aussi bien que par infection par toute autre voie;

2° Que les spores se développent dans le contenu des intestins malgré l'antagonisme des microbes intestinaux, et pénètrent

progressivement de la muqueuse dans les vaisseaux lymphatiques et de là dans le sang.

En terminant ces recherches, je remercie M. Metchnikoff, qui a bien voulu m'indiquer ce sujet de travail et m'a autorisé à l'exécuter dans son laboratoire.

# ÉTUDES SUR LA PHAGOCYTOSE

## DANS UNE INFECTION MORTELLE

PAR LE D<sup>r</sup> TH. TCHISTOVITCH, DE SAINT-PÉTERSBOURG.

---

(Travail du laboratoire de bactériologie de l'Académie de médecine de Saint-Petersbourg.)

---

Ce travail a pour but l'étude des phénomènes de la phagocytose dans les organes durant le cours des infections mortelles produites par l'injection des microbes dans le système sanguin.

Après que M. Metchnikoff et son École eurent créé la théorie de l'immunité contre les microbes, et reconnu pour principal facteur de cette immunité l'activité phagocytaire des cellules du mésenchyme, la question se posa naturellement de savoir jusqu'à quel point les leucocytes et autres cellules phagocytaires possèdent la faculté du libre choix entre les divers microbes avec lesquels elles entrent en contact, ou, autrement dit, dans le cas où deux microbes différents se trouveraient dans la sphère de l'action phagocytaire, quelle est la raison qui pousserait le phagocyte à englober l'un et à dédaigner l'autre.

MM. Massart et Bordet ont donné à ce fait une explication parfaitement satisfaisante.

Ils ont prouvé que les phagocytes, comme les plantes inférieures, sont doués d'une certaine sensibilité vis-à-vis des substances chimiques, qu'ils sont attirés par les unes et repoussés par d'autres. La chimiotaxie est le principal agent de l'immunité : c'est elle qui pousse les phagocytes à englober et à digérer certains microbes et à en dédaigner d'autres.

La théorie de la chimiotaxie positive et négative a été confirmée par les travaux d'un grand nombre d'expérimentateurs, et s'est acquise une autorité assurée dans la science.

Cette théorie s'applique surtout aux cas où, en habituant graduellement l'organisme à une certaine espèce de microbes pathogènes, on réussit à modifier les propriétés des cellules



phagocytaires à tel point qu'elles digèrent même les cultures virulentes, tandis que l'organisme acquiert en même temps l'immunité contre cette espèce de microbes.

Cette théorie dut subir cependant maintes épreuves. On avait souvent observé que, dans le cours des infections mortelles des lapins produites par le virus du rouget des porcs, les bactéries se trouvaient tout de même englobées par les leucocytes. Ce fait est également constaté pour la tuberculose, la gonorrhée, la lèpre et quelques autres infections.

C'est sur ces faits que s'appuyèrent les adversaires de la théorie phagocytaire pour nier la chimiotaxie comme base de l'immunité: les phagocytes englobant des microbes qui, loin d'être digérés, se multiplient à l'intérieur des cellules et amènent quelquefois la mort de l'animal, il ne peut plus être question de chimiotaxie positive comme condition nécessaire de l'immunité.

Cette opinion ne mérite certes pas d'être sérieusement réfutée. Il suffit de dire que les infections accompagnées de phagocytose, toutes mortelles qu'elles soient, sont toujours moins rapides que celles où la reproduction des microbes ne trouve pas d'obstacle.

A ce point de vue, toute phagocytose qui localise l'infection généralisée dans le sang (quelque nombreux que soient d'ailleurs les foyers de localisation) doit être mise au rang des manifestations d'un mécanisme défensif.

Les injections mortelles accompagnées de phagocytose ne nuisent donc en rien à la portée biologique de cette théorie qui reconnaît la double chimiotaxie (positive et négative) des leucocytes comme base de l'immunité. La chimiotaxie est considérée avec raison comme un mécanisme remplaçant les organes des sens pour les organismes monocellulaires, et c'est elle qui les guide dans le choix des différentes substances circulant dans le liquide ambiant.

Tels étaient les faits généralement reconnus, lorsque M. Wérigo, par ses expériences sur la bactériémie du charbon<sup>1</sup> et ensuite sur le choléra des poules<sup>2</sup> très virulent, constata que ces deux infections sont toujours accompagnées de phagocytose, quelque rapide qu'en soit le cours, et si grande que

1. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1895.

2. *Archives russes de pathologie*, 1898.

soit la virulence du microbe. M. Wérigo, injectant dans les veines des lapins une grande quantité de ces microbes, et étudiant le cours des infections sur les coupes des organes, constata toujours les phénomènes de la phagocytose dans le foie, la rate et le poumon, jusqu'à la dernière période de la maladie, alors que les microbes se multipliaient sans obstacle et que toute réaction de l'économie cessait de se manifester. C'est ce qui conduisit M. Wérigo à conclure que la chimiotaxie négative n'existe pas : les microbes sont toujours englobés, quelle qu'en soit la virulence, et l'issue de l'infection ne dépend que d'une chose, à savoir si les phagocytes peuvent digérer leur proie, ou s'ils périssent dans la lutte contre les microbes englobés.

C'est ce doute sur l'existence même de la chimiotaxie négative qui m'a poussé à entreprendre des expériences de contrôle.

Afin de faciliter la recherche des microbes dans les organes, j'ai choisi le streptocoque d'une grande virulence que M<sup>me</sup> Sieber a eu l'obligeance de mettre à ma disposition (cette espèce est employée à l'Institut de médecine expérimentale pour la préparation du sérum antistreptococcique). C'est un streptocoque court, qui trouble le bouillon. Pour en conserver la virulence, on le cultive sur le milieu de Marmorek, où il pousse jusqu'à dix jours sans rien perdre de sa virulence. Pour les injections intraveineuses des lapins, je me suis servi de 3 1/2, 4 c. c. au plus d'une jeune culture (24-48 heures) sur milieu de Marmorek. Il m'a semblé très important d'employer pour l'injection aussi peu de culture que possible, afin de ne pas introduire dans l'économie, de prime abord, des quantités énormes de microbes et de leurs produits. Ce procédé rend plus difficile la recherche des microbes dans les tissus, mais il permet en revanche de saisir les rapports respectifs naturels des microbes et des cellules animales. De plus, il est préférable de choisir un microbe prenant le Gram, pour en faciliter la recherche dans les coupes. Les microbes qui ne se colorent pas par cette méthode (comme le choléra des poules par exemple), lorsqu'ils se trouvent dans les tissus en petite quantité, simulent si bien les granulations des cellules qu'il devient à peu près impossible de les discerner. Le bacille pyocyanique même, dont j'ai cru pou-

voir me servir tout d'abord, a dû être abandonné, vu son peu de résistance : au bout d'un temps très court ces bactéries ne se coloraient plus du tout.

J'injectais donc 3, 3 1/2 c. c. d'une jeune culture (sans toxines, si possible) de streptocoque sur milieu de Marmorek (je me suis servi de bouillon et de liquide aseptique en parties égales) dans la veine auriculaire de plusieurs lapins, dont l'un servait de témoin. Ensuite les animaux étaient tués à intervalles différents par un coup sur la nuque, et l'on procédait rapidement à l'autopsie, en ayant soin de mettre une ligature au lobe du poumon qu'on voulait ensuite étudier au microscope pour lui conserver tout son sang.

Des morceaux d'organes, tels que poumon, rate, foie, rein et moelle (cuisse) étaient plongés aussitôt dans une solution saturée de sublimé ou dans de l'alcool absolu. Après les manipulations d'usage et l'inclusion dans la paraffine, les coupes (5  $\mu$  d'épaisseur) étaient colorées par une solution alcoolique de carmin ou par la méthode de Weigert. L'examen des frottis, que je pratiquais au début, donnait presque toujours des résultats négatifs, vu qu'on injectait en général très peu de microbes ; c'est pourquoi j'ai bientôt abandonné cette méthode.

A l'examen microscopique, j'ai étudié les rapports des cellules avec les microbes, et le nombre approximatif de ceux-ci.

Dix lapins ont été sacrifiés à divers intervalles après l'injection de streptocoques : 1/4, 1/2, 3/4, 1 heure, 1 h. 1/2, 2 heures, 4 heures, et 6 heures.

N° 1. — Un lapin, pesant 1,450 grammes, reçoit, le 5/XI, dans la veine auriculaire, 3 1/2 c. c. d'une culture de 24 heures de *streptococcus brevis* sur milieu de Marmorek. Le témoin succombe en 50 heures. Le lapin n° 1 est tué un 1/4 d'heure après l'injection.

Voici ce que nous donne l'examen des coupes :

*Le poumon* contient des streptocoques en quantité assez considérable ; ils sont libres pour la plupart, mais il y en a aussi d'englobés par les microphages. *Le foie* contient des streptocoques en grande quantité, pour la plupart libres ou dans les cellules de Kupfer ; rarement on en trouve qui sont englobés par des leucocytes (polynucléaires) ; quelquefois on voit des leucocytes groupés autour des tas de streptocoques.

Les cocci prennent partout une coloration intense et se décolorent difficilement. *La rate* ne contient pas beaucoup de streptocoques, ils sont tous libres et disséminés dans la pulpe, entre les cellules ; les follicules sont exempts de microbes, fait constaté dans toutes mes expériences. Dans la



couche périphérique de la *moelle* on trouve assez souvent des cocci isolés et libres.

N° 2. — Deux lapins A et B reçoivent, le 4/XI, à trois heures de l'après-midi : A (1,000 gr.) — 4 c. c., et B (1,150,0 gr.) — 3 1/2 c. c. d'une culture de 48 heures de streptocoque. B succombe en 52 heures, A est tué une demi-heure après l'injection.

*Poumon.* Peu de streptocoques, tous libres, je n'en ai vu d'englobés que deux fois.

*Foie.* Pas beaucoup de streptocoques, le plus grand nombre se trouvent dans les cellules de Kupfer, les autres sont libres. Pas de phagocytose leucocytaire. Les microbes renfermés dans les cellules de Kupfer présentent quelquefois des contours inégaux, comme rongés ; la coloration par la méthode de Weigert est faible, inégale ; les microbes se décolorent facilement.

*Rate.* Assez de streptocoques, tous libres, il y en a qui sont rongés comme ceux qui sont englobés par les cellules de Kupfer.

*Moelle.* Peu de streptocoques, tous libres.

*Rein.* Pas de streptocoques.

N° 3. Un lapin pesant 1,180 grammes reçoit, le 24/III, 3 c. c. d'une culture de 24 heures. On le tue une demi-heure après. Le témoin (1,250 grammes) reçoit la même dose et meurt en 22 heures.

*Poumon.* Pas beaucoup de streptocoques. La plupart sont englobés par les microphages, les streptocoques libres sont moins nombreux ; peu de polynucléaires en général. Ils sont souvent groupés autour des tas ou des chaînes isolées de streptocoques.

*Foie.* Assez de streptocoques, pour la plupart libres et renfermés dans les cellules de Kupfer. Assez de polynucléaires, mais pas de phagocytose de ce côté.

*Rate.* Assez de streptocoques, tous libres, pas de phagocytose.

*Moelle.* On trouve assez souvent des streptocoques dans la couche périphérique. Tous libres.

N° 4. Un lapin, pesant 1,100 grammes, reçoit 4 1/2 c. c. d'une culture de 3 jours (72 heures). Tué trois quarts d'heure après. Le témoin (1,100 grammes) reçoit 3 1/2 c. c. et meurt en 23 heures.

*Poumon.* Presque pas de streptocoques. Le peu de microbes qu'on trouve sont pour la plupart des cas englobés pour les micro et macrophages.

*Foie.* Beaucoup de streptocoques, pour la plupart à l'intérieur des cellules de Kupfer (chaînes longues) ; les streptocoques libres sont moins nombreux. Presque pas de leucocytes renfermant des microbes.

*Rate.* Les streptocoques en très grande quantité, pour la plupart libres, quelquefois englobés par les microphages.

*Moelle.* Très peu de microbes, tous libres.

*Rein.* Pas de streptocoques.

N° 5. Un lapin pesant 1,050 grammes reçoit, le 24/III, dans la veine de l'oreille, 3 c. c. 3 d'une culture de 24 heures. Tué 1 heure après. Le témoin meurt en 22 heures.

*Poumon.* Des streptocoques en assez grande quantité, tant libres qu'englobés par les microphages, partout dans les vaisseaux capillaires, beaucoup de leucocytes polynucléaires.

*Foie.* Beaucoup de streptocoques libres et englobés par les cellules de Kupfer; on trouve parfois des microphages isolés contenant des streptocoques. Beaucoup de polynucléaires dans les capillaires.

*Rate.* Pas beaucoup de streptocoques, tous libres.

*Moelle.* Presque pas de streptocoques.

*Rein.* Quelques cocci dans les vaisseaux des glomérules.

N° 6. Un lapin pesant 1,400 grammes reçoit, le 24/III, 3 c. c. d'une culture de 24 heures, injectée dans la veine auriculaire. Tué 1 h. 1/2 après l'injection. Le témoin succombe en 22 heures.

*Poumon.* Beaucoup de streptocoques, tant libres qu'englobés par les microphages; en général, beaucoup de polynucléaires.

*Foie.* Les streptocoques en très grande quantité, libres et englobés par les cellules de Kupfer, qui en sont complètement farcies. Beaucoup de leucocytes polynucléaires; quelquefois ils sont en contact immédiat avec les streptocoques; cependant la phagocytose fait complètement défaut.

*Rate.* Des streptocoques en très grande quantité, tous libres.

*Moelle.* Assez de streptocoques libres.

*Rein.* Pas de streptocoques.

N° 7. Un lapin pesant 1,345 grammes, reçoit, le 29/XI, 4 c. c. d'une culture de 48 heures dans la veine de l'oreille. Tué deux heures après. Le témoin (1,470 grammes) reçoit 3 c. c. 3 et meurt le 4/XII, c'est-à-dire en 30 heures.

*Poumon.* A peine quelques streptocoques libres.

*Foie.* Peu de streptocoques, ils sont en partie libres et en partie englobés par les cellules de Kupfer. Dans ces dernières on voit beaucoup de microbes à moitié décolorés et rongés.

Dans les capillaires beaucoup de polynucléaires; ils sont groupés quelquefois autour des cellules de Kupfer, mais la phagocytose fait défaut.

*Rate.* Très peu de streptocoques, tous libres.

*Moelle.* Très peu de streptocoques, tous libres.

*Le rein* n'a pas été examiné.

N° 8. Un lapin, pesant 1,030 grammes, reçoit 3 c. c. d'une culture de 3 jours. Tué 2 heures après. Le témoin pesant 1,000 grammes succombe en 42 heures.

*Poumon.* De rares exemplaires isolés, libres, quelquefois dans les *Staubzellen*. Pas de microphages renfermant des streptocoques.

*Foie.* Assez de streptocoques libres et englobés par les cellules de Kupfer.

On voit dans celle-ci des cocci dégénérés à côté d'autres qui se colorent bien. Très peu de microphages renfermant des streptocoques.

*Rate.* Des streptocoques en très grande quantité, tant isolés que formant des groupes (foyers de reproduction ?). Quelquefois les streptocoques semblent se trouver à l'intérieur des cellules endothéliales. Les polynucléaires ne renferment pas du tout de microbes.

*Moelle.* Très peu de streptocoques, tous libres.

*Rein.* Pas de microbes.

N° 9. Un lapin, pesant 1,070 grammes, reçoit la même dose que 8. Tué 4 heures après. Le témoin succombe en 42 heures.

*Poumon.* Les exemplaires isolés qu'on trouve sont tous libres; en général, très peu de microbes.

*Foie.* Beaucoup de streptocoques, pour la plupart englobés par les cellules de Kupfer; il y en a aussi de libres. Les polynucléaires, bien que très nombreux dans les capillaires, ne manifestent aucune trace de phagocytose.

*Rate.* Des streptocoques en très grande quantité, tous libres.

*Moelle.* A peine quelques exemplaires isolés.

*Rein.* Des exemplaires isolés dans les vaisseaux des glomérules et entre les tubes urinaires.

N° 10. Même injection. Tué 6 heures après; le témoin succombe en 42 heures.

*Poumons.* Très peu de streptocoques, pour la plupart libres; très rarement dans les *Staubzellen*.

*Foie.* Pas beaucoup de streptocoques, libres et dans les cellules de Kupfer, en partie dégénérés; pas de phagocytose par les polynucléaires, bien qu'il y ait beaucoup de microphages; quelquefois on trouve les polynucléaires réunis en groupes autour des streptocoques.

*Rate.* Des streptocoques en très grande quantité, tous libres.

*Moelle.* Des exemplaires isolés, toujours libres.

*Rein.* A peine quelques exemplaires dans les glomérules.

Je n'ai pas fait d'expériences de plus longue durée parce que les microbes, se multipliant rapidement, envahissent tous les organes, et que les cellules deviennent absolument passives.

Ces expériences nous ont montré qu'immédiatement après l'injection intraveineuse de streptocoques, on en trouve en quantité considérable dans le poumon, libres d'abord, ensuite englobés par des leucocytes polynucléaires. Les leucocytes sont très nombreux, ils envahissent les capillaires et s'entassent dans les endroits où les microbes pénètrent. La phagocytose observée dans le poumon est loin d'être complète, et chez tous les lapins, à côté des streptocoques englobés, on en trouve de libres; ils sont plus ou moins nombreux, surtout dans les premiers et dans les der-



niers moments de la maladie : quant à la phagocytose, on la constate aux premiers stades de l'infection, et surtout 2—3 heures après l'injection.

Le foie offrait un tableau moins varié et plus clair : un grand nombre de streptocoques se trouvaient dans les cellules de Kupfer; tout d'abord ils se coloraient facilement; plus tard il y en avait qui ne prenaient plus le Gram. Un plus petit nombre de streptocoques se trouvaient libres dans les capillaires des lobules. La phagocytose n'a jamais été constatée : des microphages isolés ayant englobé des microbes n'ont été signalés que pour les nos 1, 4 et 5, bien que les polynucléaires fussent toujours très nombreux dans les capillaires et même autour des cellules de Kupfer, farcies de microbes. Cette circonstance mérite surtout d'attirer notre attention à cause de la différence avec les phénomènes constatés dans le poumon.

Les éléments de la rate se sont toujours montrés passifs vis-à-vis des microbes, bien que ceux-ci s'y soient fixés en quantité assez considérable : la phagocytose par les polynucléaires n'a jamais pu être constatée; les streptocoques s'y trouvent quelquefois englobés par les cellules mononucléaires (endothéliales?); plus souvent ils sont libres.

Signalons encore un fait constaté pour le poumon ainsi que pour le foie : la quantité totale des microbes diminue vers la deuxième, la troisième heure après l'infection. Ce minimum se produit partout en même temps, et fait ensuite place à une nouvelle augmentation du nombre des microbes.

La moelle ne joue, à ce qu'il paraît, aucun rôle actif dans le cours de l'infection; les streptocoques s'y rencontrent rarement, se tiennent préférentiellement dans les couches périphériques de la moelle, et ne sont jamais englobés par les éléments figurés de cet organe, bien qu'il soit très riche en phagocytes de toute espèce.

Le rôle du rein est encore moindre. Les microbes ne s'y rencontrent que dans les capillaires des glomérules et seulement à la dernière période de la maladie, lorsque tous les organes sont envahis par les streptocoques qui se sont multipliés dans le sang. Quant au parenchyme du rein, il reste toujours relativement exempt de microbes.

Cette observation se trouve en contradiction avec les résul-

tats annoncés par M. Pavlovsky, qui affirme avoir trouvé une élimination abondante de microbes par le rein <sup>1</sup>. Il est à signaler cependant que dans ses expériences, basées sur la numération des colonies obtenues par l'ensemencement de l'urine et du rein, le tissu du rein s'est trouvé plus d'une fois stérile, pendant que l'urine contenait des microbes.

Tels sont les faits; il me reste quelques mots à dire pour expliquer les tableaux décrits.

La phagocytose des polynucléaires manque en général, sauf dans le poumon.

Évidemment cet organe offre des conditions facilitant le processus de la phagocytose, et ces conditions sont probablement de deux espèces.

1° En injectant une culture, nous sommes bien loin d'introduire dans le sang des éléments homogènes : à côté des cocci d'une grande virulence, il y en a d'autres qui sont dégénérés, affaiblis, morts même. Si ce mélange de microbes d'une virulence si différente eût été injecté sous la peau ou dans une cavité ne contenant au moment donné que peu de leucocytes, la phagocytose n'aurait pu se manifester, car de nouveaux leucocytes ne seraient attirés ni par les microbes virulents ni par les microbes affaiblis, perdus pour ainsi dire dans des produits d'une culture virulente. Mais nous introduisons ce mélange dans le sang, en le délayant dans une quantité énorme de liquide où chaque streptocoque est abandonné à ses propres forces. Il est évident que les leucocytes ne doivent pas se montrer aussi passifs vis-à-vis d'un petit nombre de microbes affaiblis, que vis-à-vis de la généralité des streptocoques virulents, et voici pourquoi le poumon — où les microbes sont apportés tout d'abord — offre à l'examen microscopique une certaine quantité de microbes englobés.

2° Il y a une autre circonstance qui corrobore l'englobement des microbes dans le poumon. Aussitôt après l'injection des cultures virulentes dans le sang, on observe une hypoleucocytose bien marquée. Elle dépend de ce que les leucocytes, les polynucléaires surtout, s'arrêtent dans les capillaires du poumon. Ces thrombus leucocytaires retiennent peut-être les

1. De l'infection et de l'immunité. *Journal de Médecine militaire*, 1899, mai, en russe.

microbes circulant dans le sang, et c'est ce contact immédiat qui facilite peut-être l'englobement des streptocoques.

Cette explication nous paraît conforme à la vérité, surtout si l'on compare les tableaux microscopiques du poumon avec ceux du foie.

Les cellules de Kupfer, spécialement appropriées, à l'instar de filtres, à englober les parcelles circulant dans le sang (telles que granulations graisseuses, encre de Chine, débris des hématies, pigments, microbes) se remplissent rapidement de streptocoques.

Une fois englobés par les cellules de Kupfer, les streptocoques deviennent inaccessibles aux phagocytes du sang. Le peu de microbes échappés aux cellules de Kupfer restent dans le plasma sanguin à côté des polynucléaires, mais ils ne sont pas englobés par ceux-ci : la phagocytose active fait complètement défaut, bien qu'elle ne rencontre d'autre obstacle que la chimiotaxie négative des leucocytes vis-à-vis des microbes.

Grâce à la largeur des capillaires du foie, ils n'offrent aucun obstacle à la circulation du sang, et tandis que dans le poumon les éléments figurés s'arrêtent en grande quantité et contribuent à l'inonder de leucocytes, — dans le foie, ils passent librement des capillaires aux veines.

Je n'ai pas pris sur moi de tirer au clair le sort des streptocoques englobés par les cellules de Kupfer; une partie de ces microbes périssent probablement (ils sont digérés par les cellules), d'autres se multiplient et se remettent à circuler dans le sang.

La même chimiotaxie négative des leucocytes vis-à-vis des microbes a été constatée dans la rate, la moelle et le rein.

Or, une phagocytose quelque peu considérable, et qui pût jouer un rôle dans le cours de la maladie (j'entends une phagocytose par les éléments mono et polynucléaires du sang), a fait complètement défaut pendant l'infection mortelle que nous avons produite. Ce résultat négatif ne porte pas un caractère absolu, car il est impossible d'avoir des cultures absolument virulentes et homogènes; il existe évidemment une série d'états de transition, depuis la phagocytose dans le cours des infections non mortelles jusqu'à la mort passive et rapide, occasionnée par les cultures d'une haute virulence. Il nous semble pourtant que



les expériences citées suffisent pour nous convaincre que la mort de nos lapins est due à l'insuffisance de l'activité phagocytaire des leucocytes polynucléaires, qui manifestaient toujours une chimiotaxie négative vis-à-vis des microbes.

Les résultats opposés, obtenus par M. Wérigo, s'expliquent peut-être par ce fait qu'il introduisait des quantités énormes de microbes et de toxines, jusqu'à 15 c. c. à la fois. Parmi les microbes pris en si grande quantité, il s'en trouve sûrement assez qui sont affaiblis (par rapport à la chimiotaxie négative), surtout quand il s'agit d'un microorganisme aussi peu résistant que celui du choléra des poules. Cette explication se trouve confirmée par ce fait que M. Wérigo ne trouvait pas de phagocytose à la dernière période de la maladie, alors que le sang abonde en jeunes microbes d'une haute virulence, et habitués déjà à la vie parasitaire dans l'organisme du lapin.

---

# LA PHAGOCYTOSE DANS LA DYSENTERIE

PAR M. CH. DOPTER

Médecin aide-major de 1<sup>re</sup> classe.

---

L'examen microscopique des selles dysentériques révèle habituellement l'existence d'éléments divers : ce sont des cellules cylindriques accolées les unes aux autres, ou isolées, derniers vestiges de la muqueuse intestinale desquamée : des globules rouges, des leucocytes, polynucléaires pour la plupart, et des bactéries très nombreuses, de différentes espèces. Le microbe le plus abondant, du moins au début, est, d'après ses caractères et ceux de ses cultures, le bactérium coli : dans un grand nombre de cas, il existe seul à l'exclusion de tout autre.

Suivant que l'affection est bénigne ou grave, les selles, examinées systématiquement aux différentes phases de la maladie, donnent lieu aux constatations suivantes :

*Dans une dysenterie bénigne*, à son début, parmi les nombreux colibacilles que contiennent les déjections, les uns sont libres dans le liquide intestinal, mais la plupart sont inclus dans les leucocytes qui les ont englobés. Cette phagocytose s'effectue d'une manière constante, et persiste tant que dure la période d'état. Quand l'amélioration se produit et que les selles perdent le caractère mucoso-sanglant pour devenir bilieuses et fécaloïdes, la flore intestinale réapparaît, et le nombre des colibacilles diminue : la phagocytose s'atténue parallèlement. Habituellement ces modifications, qui marquent le début de la guérison, se produisent d'une façon lente et graduelle : quelquefois cependant, elles peuvent s'effectuer brusquement du jour au lendemain, avec une intensité vraiment remarquable.

*Dans les cas graves*, où les selles sanglantes, noirâtres, contiennent des débris de muqueuse sphacélée, où le malade présente du collapsus, la flore intestinale ne réapparaît pas : au colibacille, jusque-là unique dans les selles, s'ajoutent les agents d'une infection secondaire : staphylocoque, streptocoque,

quelquefois le tétragène. Les divers microbes sont le plus souvent libres : la phagocytose est à peine marquée ou complètement nulle.

Il semble donc bien qu'il y ait une relation entre la phagocytose intestinale et l'évolution de la maladie : celle-ci est bénigne quand la phagocytose est intense, grave quand elle ne s'exerce pas.

La phagocytose, ici comme ailleurs, apparaît donc comme le moyen de défense de l'organisme contre l'agent pathogène qui évolue dans l'intestin.

Les injections sous-cutanées de sérum artificiel constituent un moyen d'activer cette phagocytose quand elle existe, ou de la provoquer quand elle est défaillante : en général, 3/4 d'heure ou 1 heure après l'injection, le malade est pris d'un frisson violent, suivi d'une élévation de température montant à 39°,5 ou 40° le plus souvent ; une fois, le thermomètre a marqué 40°,5. La durée de la fièvre est variable suivant chaque individu ; chez les uns elle peut durer 5 à 6 heures, après quoi la température revient à la normale ; chez les autres, elle n'est que passagère et se termine au bout d'une heure ou deux ; chez d'autres enfin, elle ne se produit pas. L'intensité et la durée de l'élévation de température semblent donner le degré de la réaction défensive de l'organisme.

L'examen des selles pratiqué chez les sujets soumis aux injections de sérum a montré ce qui suit :

Avant l'injection, pendant l'algidité, les selles sanglantes montrent, comme il a été dit, du *bactérium coli* en grande quantité, associé au streptocoque, ou staphylocoque, ou aux deux en même temps, et pas de phagocytose. Les bactéries sont libres dans le liquide évacué.

Pendant la durée de la fièvre, le tableau est le même. Mais, au déclin de ce stade fébrile, ou bien lorsque la température est revenue à la normale, la phagocytose se montre très accusée ; elle s'opère sur les colibacilles, dont les leucocytes sont littéralement bourrés, ainsi que sur les agents qui leur sont associés. Les leucocytes ont une telle activité, qu'ils vont jusqu'à englober des globules rouges.

Le même malade peut, deux à trois jours après, présenter à nouveau le même collapsus, une nouvelle injection de sérum est pratiquée : la phagocytose reparait.



La guérison définitive peut ainsi survenir sous cette influence stimulante. Le malade peut aussi décliner malgré ce traitement et réagir de moins en moins; l'injection n'est plus alors suivie de période fébrile, et la phagocytose cesse de se produire. Enfin; il est aussi des cas où l'organisme reste totalement indifférent à l'action du sérum : les injections ne produisent aucune réaction et n'excitent pas la phagocytose.

Dans la dysenterie, comme dans les maladies infectieuses, la phagocytose est donc le témoignage et le moyen de la défense de l'organisme. L'examen des selles peut donc avoir son importance pronostique.

---

# REVUES ET ANALYSES

---

## Rapport général sur les enquêtes concernant les eaux de source distribuées à Paris.

---

Le problème d'alimenter une grande ville en eaux de source est toujours difficile et parfois même impossible à résoudre. Il faut trouver, à une distance qui ne soit pas trop grande, de vastes surfaces, assez faiblement peuplées pour qu'on n'ait pas à y craindre la contamination du sous-sol, et que les eaux de pluie puissent en traverser les couches sans leur emprunter des germes dangereux ou de la matière organique.

Les eaux de pluies arrivent en effet à peu près pures à la surface du sol; là, elles trouvent en abondance des germes vivants et de la matière organique soluble, animale ou végétale, qu'elles entraînent en partie. A mesure qu'elles s'enfoncent, elles rencontrent des couches de plus en plus pures au contact desquelles elles se débarrassent, comme sur un filtre, de ce qu'elles ont pris à la surface, et il arrive parfois que, lorsqu'elles ressortent sous forme de sources, elles sont aussi pures de germes que si elles sortaient d'un filtre à filtrations fines, tel que le filtre Chamberland ou les filtres similaires.

Mais il faut pour cela que les fissures au travers desquelles elles ont circulé dans le sol soient très étroites, et des fissures étroites ont fatalement un faible débit et n'alimentent que des sources de peu

1. Ce Rapport est destiné à servir de préface à l'exposé des résultats d'une enquête faite par la Préfecture de la Seine pour étudier le périmètre d'alimentation des sources captées par la ville de Paris, et les conditions de filtration des eaux de pluie sur la surface limitée par ce périmètre. Les premières recherches ont montré que cette surface est beaucoup plus étendue qu'on ne le croyait, qu'elle embrasse des centaines de kilomètres carrés, et, en plus, que la filtration s'y fait en général dans des conditions très médiocres.

Comme ce cas n'est certainement pas particulier aux vallées étudiées, qu'il est au contraire le cas général, il a paru utile de publier ce Rapport qui donne une orientation nouvelle à la défense contre les maladies convoyées par l'eau potable, et spécialement contre la fièvre typhoïde. Ce Rapport a été accepté par la commission le 23 novembre 1900, et le service médical qu'il prévoit aura commencé à fonctionner à l'heure où paraîtront ces lignes.

E. D.

d'importance. Quand on veut capter des sources abondantes, valant les frais d'adduction, il faut renoncer à la filtration fine, accepter de grosses veines d'eau circulant, au moins sur un certain parcours, dans des fissures larges, dans lesquelles la filtration ne se fait plus, et se résoudre à retrouver dans les sources quelques-uns des germes rencontrés à la surface ou dans les profondeurs.

Il y a là un fait général et une loi inéluctable, contre laquelle l'homme, les parlements et les capitaux ne peuvent rien. On peut ajouter encore ceci : toute eau dissout les surfaces qu'elle lèche, élargit par conséquent les fissures qu'elle traverse, et tout filtre, naturel ou artificiel, perd de ses qualités par l'usage. Cette usure est surtout sensible dans les terrains calcaires, que depuis l'origine du monde les eaux sont constamment occupées à dissoudre et à entraîner. Les milliers de mètres cubes de matériaux dissous qu'amènent à Paris les sources de l'Avre, de la Dhuys et de la Vanne laissent à leur place des creux qu'un éboulement vient combler lorsqu'ils se sont trop agrandis, de sorte que le régime d'homogénéité du sol, qui a pu exister à l'origine, fait de plus en plus place au régime d'hétérogénéité des matériaux de démolition. Comme le monde est vieux, et comme les sources de l'Avre, de la Dhuys, de la Vanne, du Loing, du Lunain, coulaient depuis longtemps avant d'être amenées à Paris, c'est en présence de ces eaux, plus ou moins filtrées au travers d'éboulis, que se sont trouvés les ingénieurs quand ils ont voulu les capter pour les conduire dans la capitale.

Ces eaux présentaient à ce moment toutes les conditions requises par la science officielle d'alors ; elles étaient fraîches, limpides, de saveur agréable et très pauvres en matières organiques. Fraîches, cela veut dire qu'elles avaient séjourné longtemps dans le sol ; limpides, qu'elles avaient subi une filtration assez parfaite. Peut-être le service des eaux eût-il pu, à un certain moment, prêter une oreille plus attentive aux nouvelles exigences que la science apportait dans la question, en montrant qu'une eau pouvait être sapide, fraîche et limpide, et contenir pourtant des germes dangereux pour qui la boit. Peut-être a-t-il eu tort de persévérer longtemps dans cette insouciance. Mais puisqu'il est revenu à une plus juste appréciation de ce que doit être une eau potable, il n'est que juste de reconnaître à sa décharge ceci, c'est que son œuvre, bonne et même très bonne, en ce qui concerne les principes qui l'ont inspiré et dirigé, s'est trouvée acceptable en ce qui concerne les préoccupations bactériennes ; elle n'est pas à refaire, elle est à corriger et à amender.

Les principes dont doit s'inspirer ce perfectionnement découlent des lois générales que nous avons rappelées en débutant, et qu'on



peut résumer en disant qu'il est vain d'espérer une eau de boisson privée de germes. Ceci n'est pas vrai seulement pour les eaux de sources : c'est vrai pour toutes les eaux purifiées par un moyen quelconque, filtration, chaleur, agents chimiques, etc. Quand on a obtenu par un de ces moyens une eau pure de microbes, il faut, pour la conserver en cet état, des précautions multipliées, impossibles à prendre en grand, et on ne sera vraiment assuré d'absorber de l'eau à peu près pure de microbes, que lorsqu'on se sera habitué à l'avaler bouillante ; encore n'est-il pas sûr que beaucoup de microbes n'aient pas pris à ce moment là la même habitude. Mais tant que nous aimerons à boire frais, il faudra consentir à avaler des microbes.

C'est ici qu'apparaît une nouvelle loi naturelle dont la méconnaissance ou l'oubli ont conduit à toutes les exagérations. Le monde est vieux, dirai-je encore, et si tous les microbes étaient dangereux, comme nos aïeux en ont consommé depuis des siècles, nous serions bien malades ou bien clairsemés. Or l'expérience montre que le monde se peuple de plus en plus et que, dans la vie de la grande majorité des hommes, c'est la santé qui est la règle, et la maladie l'exception.

La science confirme cette donnée générale en nous montrant que nous hébergeons tous par milliards, dans notre canal intestinal, des microbes, en tout pareils à ceux que peuvent nous apporter les eaux, dont les uns sont absolument inoffensifs, dont les autres pourraient être dangereux s'ils avaient pénétré par une autre voie que la voie digestive, mais qui, là, restent inertes. L'intestin ne redoute vraiment que ceux qui peuvent produire des maladies intestinales, et parmi ceux-ci, c'est le bacille de la fièvre typhoïde qui est le plus répandu et le plus redoutable.

En forçant un peu la note, on pourrait donc dire que le chiffre de la population microbienne des eaux potables serait sans importance, si on était sûr qu'elle ne contient aucun bacille typhique, et, si celui-ci avait une forme ou portait un costume qui le rende facilement reconnaissable, le microscope suffirait à faire l'analyse hygiénique d'une eau.

Malheureusement il n'en est pas ainsi, et le bacille typhique est d'ordinaire très difficile à distinguer d'autres bacilles peu dangereux ou même inoffensifs qui habitent constamment l'intestin et qui forment le groupe du *bacillus-coli* ou coli-bacille.

Toutes les tentatives faites dans ce sens se sont montrées vaines et illusoires. Toutes les méthodes qui ont rencontré créance aboutissent les unes après les autres au doute, et jusqu'ici, le problème semble pratiquement insoluble par cette voie.

Il y en a heureusement une autre. Au lieu de surveiller le bacille typhique à son arrivée dans l'eau des sources ou au moment de son

passage à l'octroi de Paris, on peut essayer de le saisir à son point de départ, là où sa nature n'est pas douteuse, au moment où il sort de l'intestin d'un typhique. Si on réussit à l'arrêter en ce point, on sera dispensé de le suivre dans son voyage.

En se plaçant dans cet ordre d'idées, la première chose à faire est évidemment de déterminer les surfaces sur lesquelles l'apparition d'un typhoïque pourrait permettre aux bacilles sortis de son intestin d'arriver dans une des sources; en d'autres termes, ce qu'il faut faire tout d'abord, c'est déterminer le périmètre d'alimentation des sources capées par la Ville de Paris.

Les recherches que la Commission a dirigées dans ce sens, et qui ont été faites tant par l'Observatoire municipal de Montsouris que par un service créé dans la vallée de l'Avre, ont conduit, de prime abord, à des constatations qui pourraient sembler inquiétantes, si on les prenait en bloc et sans réflexion. C'est que le périmètre d'alimentation des sources circonscrit, dans chacun des bassins de l'Avre, de la Dhuys ou de la Vanne, une surface de plusieurs centaines de kilomètres carrés, et qu'il n'est guère de points sur cette immense surface sur lesquels des germes dangereux, déposés sur le sol par une voie quelconque, ne puissent arriver aux sources. Le sol est en effet partout, ainsi qu'on pouvait s'y attendre, un sol plus ou moins fissuré ou remanié. Dans l'ensemble, la filtration se fait mal, et les microbes ne sont que partiellement arrêtés en cours de route.

Une étude de détail montrera sûrement que la valeur filtrante du sol n'est pas partout aussi mauvaise. Il y a sûrement des couches où la filtration est fine et efficace. Mais on peut assurer aussi que si ce sont les meilleures pour la qualité de l'eau fournie, ce ne sont pas les meilleures au point de vue de la quantité, car l'eau préfère naturellement celles où elle passe plus vite et où sa filtration est incomplète. Ce sont ces zones de facile pénétration qu'il faut déterminer tout d'abord, parce que là le danger est plus grand et plus immédiat, mais sans négliger la surveillance sur la surface totale.

Cette surveillance, pour être efficace, serait un gros problème si on devait l'étendre à toutes les maladies contagieuses. Heureusement la question se limite, comme nous l'avons dit plus haut, à la fièvre typhoïde qui est à peu près la seule, parmi les maladies régnantes de notre pays, où les germes prennent naturellement le chemin du sol, et puissent être emportés par les pluies ou les eaux courantes en assez grande quantité pour arriver aux points d'émergence des sources.

Il y a évidemment beaucoup de maladies contagieuses autres que la fièvre typhoïde, et bien d'autres germes dangereux que ceux des selles. Tout malade en répand autour de lui dans l'air de sa chambre,

en souille ses linges, en apporte avec lui en mourant dans le sol du cimetière. Mais la contamination par l'air est négligeable à courte distance du malade. Les linges entraînent une surveillance du lavoir, le cadavre, celle du cimetière et des eaux qui le traversent. Ces réserves faites, il n'en reste pas moins que le gros péril, celui qu'ont avec raison visé les préoccupations publiques, c'est la fièvre typhoïde.

A ce point de vue, l'évidence des démonstrations est devenue telle que nous pouvons sans aucun dommage renoncer à tous les balbutiements auxquels la science s'astreint légitimement jusqu'au moment où sa conviction est assise. Il faut rayer délibérément aujourd'hui de nos discussions tous ces mots de coli-bacilles, de paracoli-bacilles, de bacilles d'Eberth, de bacilles éberthiformes, etc., qui flottent encore dans l'imagination publique. Tous ces mots n'auraient pas dû sortir des laboratoires, où ils formaient une langue un peu conventionnelle : la langue du doute et de l'hésitation. Ils n'en seraient pas sortis, pas plus que n'en sortent ceux qui naissent et meurent constamment à propos des autres sujets qui s'y agitent, si la question qu'ils visaient à élucider avait pu rester une question de laboratoire jusqu'à son plein épanouissement. Mieux renseignés, nous pouvons dire aujourd'hui : un typhoïque laisse échapper des germes dangereux : au moment où ils sortent de l'intestin du malade, il n'y a pas d'illusion à se faire sur eux, ils sont bien définis, ce sont des bacilles typhiques. Nous sommes assurés, d'un autre côté, qu'une fois déposés sur le sol de la région qui alimente nos sources, ils peuvent arriver à Paris, et que, s'ils rencontrent des obstacles en route, ces obstacles ne les arrêtent pas tous. Si donc nous voulons nous en débarrasser, n'attendons pas qu'ils aient accompli ce voyage souterrain, pendant lequel ils se maquillent et prennent une physionomie d'honnêtes bacilles qui les rend impossibles à reconnaître. Tâchons de les arrêter au point de départ, et nous serons débarrassés des soucis, des confusions et des lenteurs inévitables de la surveillance au point d'arrivée.

Ce qui augmente l'intérêt et la valeur de cette conclusion, c'est que cette surveillance des typhoïques, dans tout le périmètre d'alimentation des sources, est relativement facile. Le nombre des cas est toujours restreint. Il y a, répartis sur cette surface, une vingtaine de médecins, non compris les médecins des épidémies, dont il faudrait s'assurer le concours. La fièvre typhoïde n'est pas une de ces maladies que les familles tiennent à garder secrètes, et si sa divulgation est profitable, si elle a pour corollaire des soins gratuits, une désinfection sans frais, au besoin le concours d'une garde-malade expérimentée, elle ne soulèvera aucune objection : on pourra sur d'autres points faire valoir des considérations plus élevées, celles qui commandent de ne pas s'exposer sciemment à faire du mal à son prochain. D'une manière générale, on



peut dire qu'il n'est pas impossible à l'Administration d'être avertie des cas de fièvre typhoïde qui peuvent éclater dans la région d'alimentation de la Vanne, de l'Avre, de la Dhuis, du Loing, du Lunain et d'obtenir du médecin traitant un concours qui ne nuit à personne et tourne au bien de tous, y compris le malade et son entourage.

S'il survenait une épidémie de fièvre typhoïde dans la région, on appliquerait avec un plus nombreux personnel la même tactique, et on serait alors aidé dans cette voie par l'opinion publique, aussi indifférente vis-à-vis des cas isolés et sporadiques que prompte à s'émouvoir quand ils deviennent plus nombreux. Ce serait alors le cas d'engager les Parisiens à faire bouillir leur eau avant de la boire, et personne ne pourrait s'étonner alors qu'à des cas exceptionnels correspondent des mesures exceptionnelles. Toutes les installations des particuliers et des villes sont faites pour des temps de calme et de paix. On ne bâtit pas les maisons dans les villes frontières en vue de leur permettre de résister à un siège, et on ne fait pas davantage une canalisation d'eau en vue de tous les accidents qui peuvent survenir.

Voilà pour le passé et pour le meilleur emploi de ce qui existe. Il est pourtant nécessaire de tirer de tout ce qui précède une conclusion. C'est que désormais l'étude du périmètre d'alimentation des sources, des parcours souterrains des ruisseaux qui les alimentent, des contaminations auxquelles elles sont exposées sur ce parcours, devront précéder, au lieu de les suivre, tous les travaux d'adduction. On croyait jusqu'ici, d'une manière relative, sinon absolue, à la puissance filtrante du sol. S'il y a des régions où cette puissance est efficace, il en est d'autres où elle est faible ou nulle, et où les cimetières, les lavoirs, les fosses d'aisances sont une menace permanente pour la circulation souterraine et les eaux de sources. Ce sont ces régions plus particulièrement menacées qu'il faudra éliminer tout d'abord ; quant aux autres, où la menace est moins pressante, il faudra, après leur avoir emprunté leurs eaux, les soumettre à la surveillance médicale permanente qui devient aujourd'hui, et jusqu'à de nouvelles découvertes de la science, la pièce maîtresse de la résistance à opposer à la pollution des eaux.

Ces mesures de protection médicale n'empêcheront pas de poursuivre les recherches de laboratoire, l'amélioration des points faibles de la canalisation, la revision des ouvrages de captage des sources et les travaux à entreprendre pour éviter l'arrivée directe et sans filtration, à la nappe souterraine, de grosses masses d'eau suspecte.

En se superposant à une situation qui, sans être parfaite, est acceptable, ainsi que l'a montré l'expérience de plusieurs années, elle l'améliorera sûrement. Il serait vain d'espérer que la fièvre typhoïde disparaîtra, car elle ne provient pas uniquement de l'eau potable. Mais quand on aura aveuglé cette voie principale, il sera plus

facile de découvrir les autres fissures par lesquelles elle peut se glisser.

En tout cas, la défense a changé d'orientation et se fait dans une direction où elle est plus facile, plus efficace et plus économique. La Commission peut, je crois, présenter en toute confiance cette orientation nouvelle comme résumé de ses études et de ses travaux.

E. DUCLAUX

---

## TABLE DES MATIÈRES

---

Recherches sur l'influence de l'organisme sur les toxines.	
Sur la spermotoxine et l'antispermotoxine, par M. E.	
METCHNIKOFF, 4 <sup>e</sup> mémoire.....	1
Le charbon du chien, par M. MARTEL.....	13
Recherches sur l'influence de l'azote nitrique et de l'azote	
ammoniacal sur le développement du maïs, par M. MAZÉ.	26
Un cas de pseudo-rage chez un malarique, par le D <sup>r</sup> J.	
LEBELL.....	46
Sur le mode d'action de certains poisons rénaux, par M. le	
D <sup>r</sup> LINDEMAN.....	49
La protéolyse chez l' <i>Aspergillus niger</i> , par M. le D <sup>r</sup> MALFITANO.	60
Recherches sur les bières à double face, par M. VAN LAER.	82
Action du sérum sanguin sur le vaccin, par M. KODJABASCHEFF.	102
Appareil à récolter le sérum sanguin, par M. A. LATAPIE..	106
Quelques observations sur la rage, par M. PAMPOUKIS.....	111
De l'atrophie des ovules dans les ovaires des mammifères,	
par M. le D <sup>r</sup> MATCHINSKY.....	113
Épidémie de peste au village de Slobovka, par M. le	
D <sup>r</sup> TCHISTOVITCH.....	132
Sur la fermentation du galactose, et sur l'accoutumance	
des levures à ce sucre, par M. F. DIENERT.....	139
Statistique de l'Institut Pasteur d'Alger, par M. le profes-	
seur TROLARD.....	190
Un microbe pathogène pour les rats, par M. J. DANYSZ ...	193
Recherches expérimentales sur le charbon symptomatique,	
par MM. LECLAINCHE et VALLÉE.....	202
La maladie des cygnes coscoroba, par M. TRÉTROP.....	224
Action de la bactériémie charbonneuse sur les hydrates de	
carbone, par M <sup>lle</sup> L. NAPIAS.....	233
Note sur un nouvel appareil de contention, par M. le	
D <sup>r</sup> DEBRAND.....	249
Les sérums hémolytiques, leurs antitoxines et les théories	
des sérums cytolytiques, par M. le D <sup>r</sup> J. BORDET.....	257
Contribution à l'étude des sérums antihématiques, par	

M. le Dr P. NOLF.....	297
Contribution à l'étude du gonocoque et de sa toxine, par M. le Dr J. DE CHRISTMAS.....	331
Recherches sur le rôle de l'oxygène dans la germination, par M. P. MAZÉ.....	350
Sur les cytotoxines, par M. E. METCHNIKOFF.....	369
Sur les variations quantitatives et qualitatives des globules rouges, provoquées chez le lapin par les injections de sérum hémolytique, par M. le Dr CANTACUZÈNE.....	378
La leucotoxine et son action sur le système leucocytaire, par M. le Dr BESREDKA.....	390
Recherches sur l'action de l'hémotoxine sur l'homme, par MM. METCHNIKOFF et BESREDKA.....	402
Note sur l'élimination des bactéries par les reins et le foie, par M. le Dr METIN.....	415
Sur la protéase de l' <i>Aspergillus niger</i> , par M. le Dr MALFI- TANO (2 <sup>e</sup> mémoire).....	420
Étude de la réaction agglutinante dans les infections expé- rimentales et humaines à pneumocoques, par MM. BE- ZANÇON et GRIFFON .....	449
De l'influence de la toxine tétanique sur le système nerveux central, par M. JOUKOWSKY.....	464
De l'identité du <i>bacillus lactis aerogenes</i> et du pneumo- bacille de Friedlander, par MM. GRIMBERT et LEGROS...	479
Les vaccinations antirabiques à l'Institut Pasteur en 1899, par M. E. VIALA.....	487
Globulolyse et pression osmotique, par M. le Dr P. NOLF.	492
Recherches expérimentales sur le charbon symptomatique, par MM. LECLAINCHE et VALLÉE.....	513
Le Bacille pisciaire et la tuberculose de la grenouille due à ce bacille, par M. le Dr LEDOUX-LEBARD.....	535
Contribution à l'étude de la fièvre typhoïde et de son ba- cille, par M. L. REMY.....	555
Les diastases inorganiques, par M. H. MOUTON.....	571
Études sur la spermotoxine, par M. S. METALNIKOFF.....	577
Étude comparée du vibrion septique et de la bactérie du charbon symptomatique, par MM. LECLAINCHE et VALLÉE.	590
Quelques expériences sur la peste à Porto, par M. le Dr MÉTIN.....	597



## TABLE DES MATIÈRES.

825

Contribution à la nutrition intracellulaire des levures, par M. E. KAYSER .....	605
Sur les procédés d'épuration des eaux, par M. MAZÉ ....	632
Immunisation de la bactériidie charbonneuse contre l'action du sérum du rat, par M. J. DANYSZ.....	644
Le mécanisme de la globulolyse, par M. le Dr P. NOLF....	636
Sérums névrotiques, par M. C. DELEZENNE.....	686
Contribution à l'étude de la fièvre typhoïde et de son bacille (2 <sup>e</sup> partie). — Recherches sur l'antagonisme entre le <i>bacillus coli</i> et le bacille typhique, par M. le Dr RÉMY.....	705
Recherches sur le traitement des animaux tuberculeux par la méthode de Landerer, et sur la virulence des bacilles tuberculeux, par M. Dr KROMPECHER.....	723
Du rôle des bactéries de l'intestin, par M. le D. BIENSTOCK.	750
Sur un nouveau procédé de culture du bacille du tétanos, par M. le Dr DEBRAND.....	758
Influence de l'intoxication botulinique sur le système nerveux central, par M. le Dr OSSIPOFF.....	769
Recherches sur le charbon intestinal, par M. le Dr NIKOLSKY.....	802
Étude sur la phagocytose dans une infection mortelle, par M. le Dr TCHISTOVITCH.....	794
La phagocytose dans la dysenterie, par M. le Dr DOPTER.	813
Rapport général sur les eaux des sources captées par la Ville de Paris.	816
Table des matières.	823
Table alphabétique par noms d'auteurs.	826

MUSEUM HISTOIRE NATURELLE  
LABORATOIRES  
PARIS, COMPAGNIE

# TABLE ALPHABÉTIQUE PAR NOMS D'AUTEURS

## TRAVAUX ORIGINAUX

BESREDKA. . . . .	Leucotoxine et système leucocytaire . . .	402
BEZANÇON et GRIFFON. . . .	Réaction agglutinante dans les infections à pneumocoques . . . . .	443
BIENSTOCK . . . . .	Rôle des bactéries de l'intestin . . . . .	750
BORDET. . . . .	Sérums hémolytiques et antitoxines . . .	257
CANTACUZÈNE. . . . .	Variations des globules rouges par le sérum hémolytique . . . . .	378
CHRISTMAS (DE). . . . .	Le gonocoque et sa toxine . . . . .	331
DANYSZ. . . . .	Un microbe pathogène pour les rats . . .	193
—	Immunisation de la bactériémie charbon- neuse contre l'action du sérum de rat.	641
DEBRAND . . . . .	Nouvel appareil de contention. . . . .	249
—	Nouveau procédé de culture du bacille du tétanos . . . . .	758
DELEZENNE . . . . .	Sérums névrotiques . . . . .	686
DIENERT . . . . .	Fermentation du galactose et accoutu- mance des levures. . . . .	139
DOPTER. . . . .	Phagocytose dans la dysenterie. . . . .	813
GRIMBERT et LEGROS . . . .	Bacillus lactis aerogenes et pneumobacille de Friedlander. . . . .	479
GRIFFON. . . . .	Voir BEZANÇON.	
JOUKOWSKY. . . . .	Toxine tétanique et système nerveux central . . . . .	464
KAYSER. . . . .	Nutrition intracellulaire des levures . . .	605
KHODJABASCHEFF . . . . .	Action du sérum sanguin sur le vaccin. .	102
KROMPECHER . . . . .	Méthode de Landerer et virulence des bacilles tuberculeux. . . . .	723
LATAPIE. . . . .	Appareil à récolter le sérum sanguin. . .	106
LEBELL . . . . .	Un cas de pseudo-rage chez un malarique.	46
LECLAINCHE et VALLÉE. . . .	Charbon symptomatique. . . . .	202
—	Même sujet. . . . .	513
—	Vibron septique et <i>Bacterium Chauvæi</i> . .	590
LEDOUX-LEBARD . . . . .	Bacille pisciaire et tuberculose de la grenouille . . . . .	535
LEGROS . . . . .	Voir GRIMBERT.	

## TABLE DES MATIÈRES.

827

LINDEMAN . . . . .	Action de certains poisons rénaux . . . .	49
MALFITANO . . . . .	Protéolyse chez l' <i>aspergillus niger</i> . . . .	60
— . . . . .	Protéase de l' <i>aspergillus niger</i> . . . .	420
MARTEL . . . . .	Le charbon du chien. . . . .	13
MATCHINSKY . . . . .	Atrophie des ovules chez les mammifères. .	113
MAZÉ . . . . .	Influence de l'azoté nitrique et de l'azote ammoniacal sur le développement des maïs . . . . .	26
— . . . . .	Rôle de l'oxygène dans la germination. .	350
MÉTALNIKOFF . . . . .	Spermotoxine et antispermotoxine . . . .	4
— . . . . .	Etudes sur la spermotoxine . . . . .	577
METCHNIKOFF . . . . .	Sur les cytotoxines. . . . .	369
— et BESREDKA . . . . .	Action de l'hémotoxine sur l'homme. . .	402
MÉTIN . . . . .	Elimination des bactéries par le rein et le foie . . . . .	415
— . . . . .	Quelques expériences sur la peste à Porto.	597
NAPIAS (M <sup>lle</sup> ) . . . . .	Action de la bactériodie charbonneuse sur les hydrates de carbone. . . . .	233
NIKOLSKY . . . . .	Charbon intestinal. . . . .	794
NOLF . . . . .	Contribution à l'étude des sérums anti- hématiques. . . . .	297
— . . . . .	Le mécanisme de la globulolyse . . . .	656
OSSIPOFF . . . . .	Intoxication botulinique. . . . .	769
PAMPOURIS . . . . .	Quelques observations sur la rage . . . .	111
REMY . . . . .	Fièvre typhoïde et son bacille (1 <sup>re</sup> partie).	555
— . . . . .	Même sujet (2 <sup>e</sup> partie). . . . .	705
TCHISTOWITCH . . . . .	Epidémie de peste à Slobovka . . . . .	132
— . . . . .	Phagocytose dans une infection mortelle .	802
TRÉTROP . . . . .	Maladie des cygnes coscoroba. . . . .	224
TROLARD . . . . .	Statistique de l'Institut Pasteur d'Alger. .	490
VALLÉE . . . . .	Voir LECLAINCHE.	
VAN LAER . . . . .	Bières à double face. . . . .	82
VIALA . . . . .	Statistique de l'Institut Pasteur en 1899.	487

## REVUES CRITIQUES

NOLF . . . . .	Globulolyse et pression osmotique . . . .	492
MOUTON . . . . .	Diastases inorganiques . . . . .	571
MAZÉ . . . . .	Procédés d'épuration des eaux . . . . .	632
DUCLAUX . . . . .	Rapport sur les eaux de Paris . . . . .	846











